

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 401/12, 295/192, A61K 31/44

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40083

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

12. August 1999 (12.08.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00726

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Februar 1999 (04.02.99)

(30) Prioritätsdaten:

 198 04 761.4 6. Februar 1998 (06.02.98) DE  
 198 51 299.6 6. November 1998 (06.11.98) DE

 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):  
 MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG  
 DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgarten-  
 strasse 2, D-80539 München (DE). BYK GULDEN  
 LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE];  
 Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BODE, Wolfram [DE/DE];  
 Tulpenstrasse 5, D-82131 Gauting (DE). MORODER, Luis  
 [DE/DE]; Alexander-Fleming-Strasse 10, D-82152 Mar-  
 tinsried (DE). PEREIRA, Pedro, Jose, Barbosa [PT/DE];  
 Schwalbenweg 9, D-82152 Krailling (DE). BERGNER,  
 Andreas [DE/DE]; Ammerseestrasse 8, D-82061 Neuried  
 (DE). HUBER, Robert [DE/DE]; Schlesierstrasse 13,  
 D-82110 Germering (DE). SOMMERHOFF, Christian  
 [DE/DE]; Denningerstrasse 146, D-81927 München (DE).  
 SCHASCHKE, Norbert [DE/DE]; Hansastrasse 101,  
 D-81373 München (DE). BÄR, Thomas [DE/DE]; Blar-  
 nerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas  
 [DE/DE]; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz  
 (DE). STADLWIESER, Josef [AT/DE]; Im Apfelgarten  
 3, D-78465 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger  
 [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).

 DOMINIK, Andreas [DE/DE]; Engelbert-Weltin-Weg 1,  
 D-78476 Allensbach (DE). THIBAUT, Ulrich [DE/DE];  
 Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz (DE). BUNDSCHUH,  
 Daniela [DE/DE]; Rheingutstrasse 17, D-78462 Konstanz  
 (DE). BEUME, Rolf [DE/DE]; Bohlstrasse 13, D-78465  
 Konstanz (DE). GOEBEL, Karl-Josef [DE/DE]; Im  
 Kirchental 12, D-78315 Radolfzell (DE).

 (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9,  
 D-81679 München (DE).

 (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
 BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,  
 GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
 KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK,  
 MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
 SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
 ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, YU,  
 ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
 TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
 ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI  
 Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR,  
 NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

 Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
 Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
 eintreffen.

 (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-  
 richts:

11. November 1999 (11.11.99)

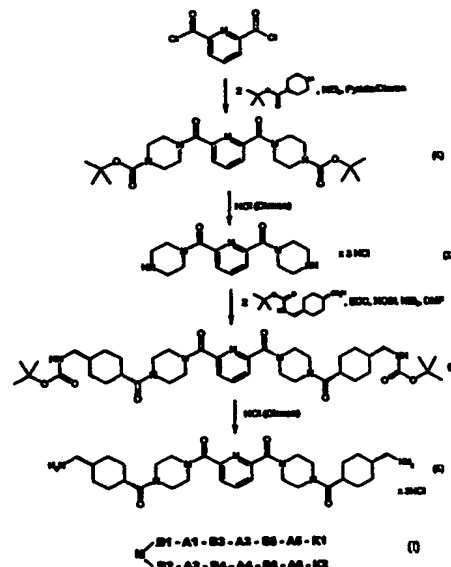
(54) Title: BIFUNCTIONAL TRYPTASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: BIFUNKTIONELLE TRYPTASE-INHIBITOREN

## (57) Abstract

 The invention relates to compounds of formula (I), wherein M, A1, A2, A3,  
 A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 and K2 have the meanings given in the  
 description. Said compounds are novel effective inhibitors of human tryptase.

## (57) Zusammenfassung

 Verbindungen der Formel (I), worin M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2,  
 B3, B4, B5, B6, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen  
 haben, sind neue wirksame Inhibitoren der humanen Tryptase.


### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: <b>C07D 401/12, 295/192, A61K 31/44</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/40083</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	12. August 1999 (12.08.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/00726</b>			
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>4. Februar 1999 (04.02.99)</b>			
(30) Prioritätsdaten:			
198 04 761.4	6. Februar 1998 (06.02.98)	DE	
198 51 299.6	6. November 1998 (06.11.98)	DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgarten- strasse 2, D-80539 München (DE). BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b>			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>BODE, Wolfram [DE/DE]; Tulpenstrasse 5, D-82131 Gauting (DE). MORODER, Luis [DE/DE]; Alexander-Fleming-Strasse 10, D-82152 Mar- tinsried (DE). PEREIRA, Pedro, Jose, Barbosa [PT/DE]; Schwalbenweg 9, D-82152 Krailling (DE). BERGNER, Andreas [DE/DE]; Ammerseestrasse 8, D-82061 Neuried (DE). HUBER, Robert [DE/DE]; Schlesierstrasse 13, D-82110 Germering (DE). SOMMERHOFF, Christian [DE/DE]; Denningerstrasse 146, D-81927 München (DE). SCHASCHKE, Norbert [DE/DE]; Hansastrasse 101,</b>			
		D-81373 München (DE). BÄR, Thomas [DE/DE]; Blar- erstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas [DE/DE]; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). STADLWIESER, Josef [AT/DE]; Im Apfelgarten 3, D-78465 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). DOMINIK, Andreas [DE/DE]; Engelbert-Weltin-Weg 1, D-78476 Allensbach (DE). THIBAUT, Ulrich [DE/DE]; Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz (DE). BUNDSCHUH, Daniela [DE/DE]; Rheingutstrasse 17, D-78462 Konstanz (DE). BEUME, Rolf [DE/DE]; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). GOEBEL, Karl-Josef [DE/DE]; Im Kirchental 12, D-78315 Radolfzell (DE).	
		(74) Anwälte: <b>WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).</b>	
		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>	
		Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

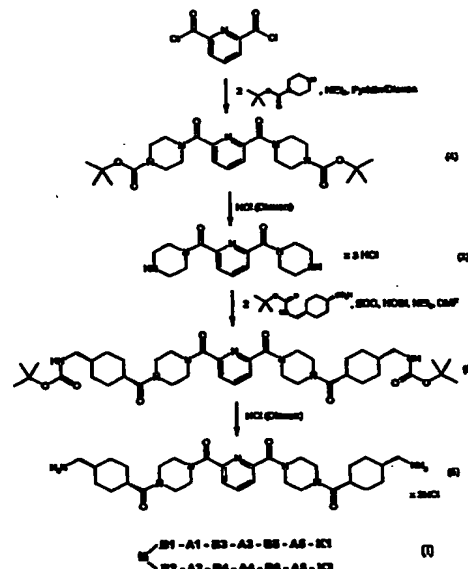
(54) Title: **TRYPTASE INHIBITORS**(54) Bezeichnung: **TRYPTASE-INHIBITOREN**

(57) Abstract

The invention relates to compounds of formula (I), wherein M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 and K2 have the meanings given in the description. Said compounds are novel effective inhibitors of human tryptase.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Inhibitoren der humanen Tryptase.



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## TRYPTASE-INHIBITOREN

5

**Anwendung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue Inhibitoren von humaner Tryptase, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

10

**Bekannter technischer Hintergrund**

Humane Tryptase ist eine Serinproteinase, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt vier eng verwandte Enzyme ( $\alpha$ , I, II/ $\beta$ , III; mit 90 bis 98 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J.Clin.Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J.Clin.Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc.Natl.Acad.Sci., USA 87 (1990) 3811-3815). Mit Ausnahme der  $\alpha$ -Tryptase (Schwartz et al., J.Clin.Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J.Clin.Invest. 97 (1996) 988-995) werden die Enzyme intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert.

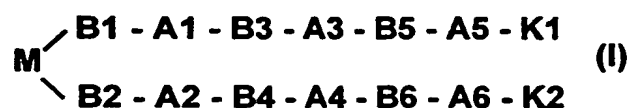
Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteinasen, wie z.B. Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G.H. Caughey, "Mast cell proteases in immunology and biology." Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanem Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert sein muß, um proteolytisch aktiv zu sein.

In den internationalen Anmeldungen WO95/32945, WO96/09297 und WO98/04537 werden niedermolekulare Verbindungen als Inhibitoren der Tryptase beschrieben.

**Beschreibung der Erfindung**

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen der Formel I überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

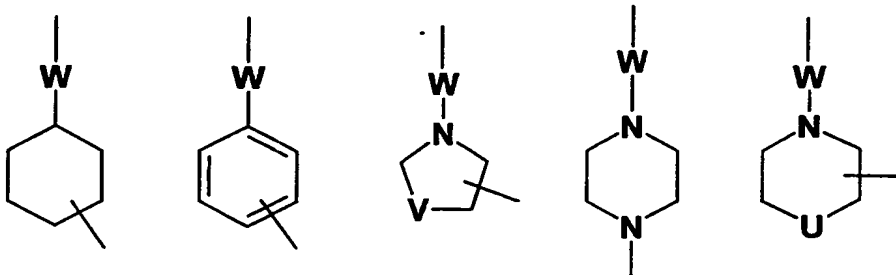
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

10 U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),

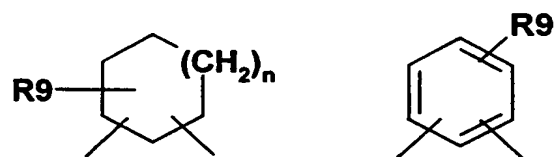
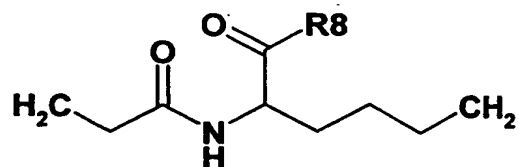
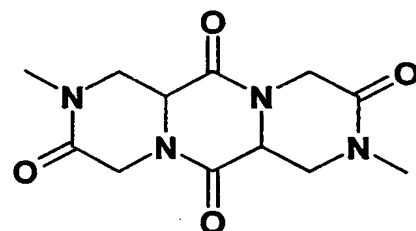
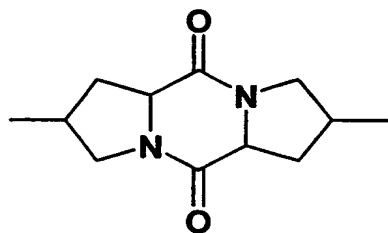
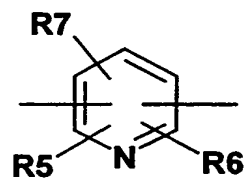
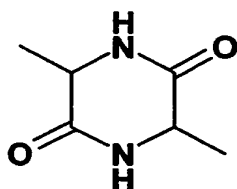
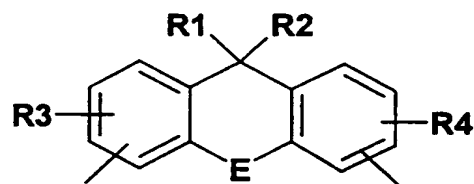
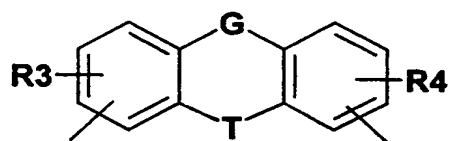
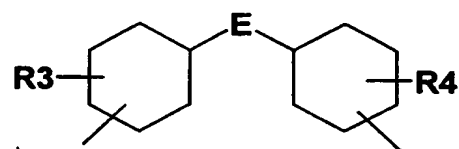
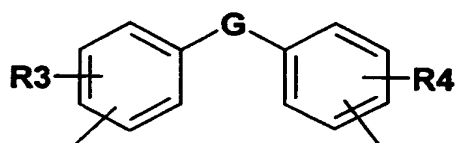
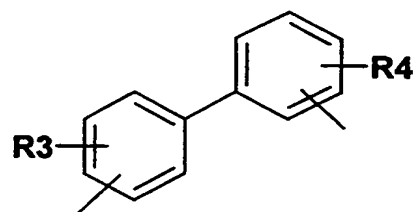
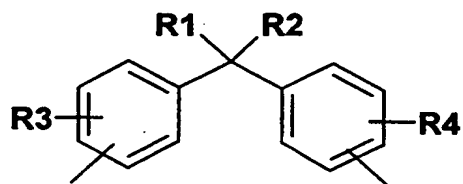
V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen) bedeutet, und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

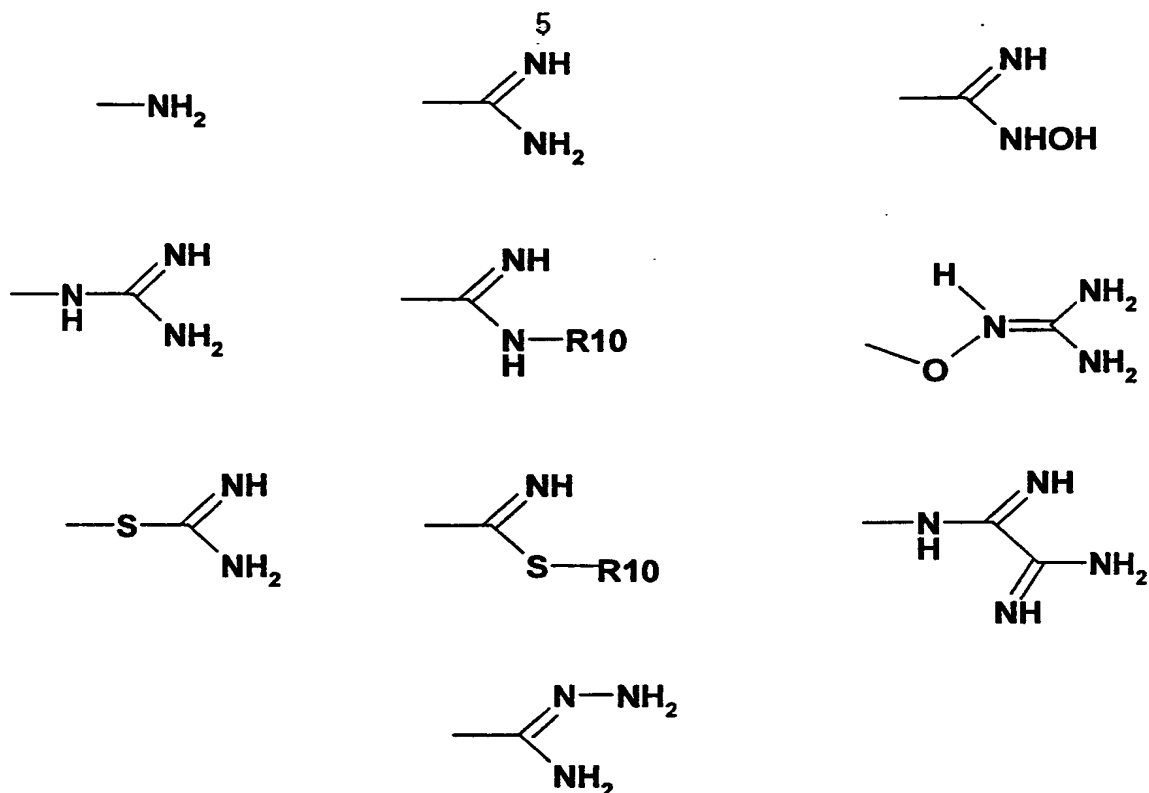
15 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen





wobei

- R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten
- 5 oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,
- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,
- E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,
- 10 G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,
- T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,
- R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy, N(R81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
- 15 R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,
- n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- 20 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkyl n bedeuten,
- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkyl n bedeuten,
- 25 m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein

10 kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

20

1-4C-Alkyl steht für g radkettige od r verz w igt Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl sei n beispielsweise der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl-, der Perfluorethyl-, der 1,2,2-Trifluorethyl-, der 1,1,2,2-Tetrafluorethyl-, der 2,2,2-Trifluorethyl-, der Trifluormethyl- und der Difluormethylrest genannt.

5

Als 5- oder 6-gliedriger cyclischer Kohlenwasserstoff sei Cyclopentan oder Cyclohexan genannt.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

1-4C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-4C-Alkylenreste, beispielsweise den Methylen-  $[-CH_2-]$ , Ethylen-  $[-CH_2-CH_2-]$ , Trimethylen-  $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$ , Tetramethylen-  $[-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-]$ , 1,2-Dimethylethylen-  $[-CH(CH_3)-CH(CH_3)-]$ , 1,1-Dimethylethylen-  $[-C(CH_3)_2-CH_2-]$ , 2,2-Dimethylethylen-  $[-CH_2-C(CH_3)_2-]$ , Isopropyliden-  $[-C(CH_3)_2-]$  oder den 1-Methylethylenrest  $[-CH(CH_3)-CH_2-]$ .

1-3C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-3C-Alkylenreste, beispielsweise den Methylen-  $[-CH_2-]$ , Ethylen-  $[-CH_2-CH_2-]$ , Trimethylen-  $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$ , Isopropyliden-  $[-C(CH_3)_2-]$  oder den 1-Methylethylenrest  $[-CH(CH_3)-CH_2-]$ .

Hat m die Bedeutung 0, so steht die Gruppe  $-(C(O))_m-$  für eine Bindung.

25 Hat p die Bedeutung 0, so steht die Gruppe  $-(C(O))_p-$  für eine Bindung.

Hat n die Bedeutung 0, so steht die Gruppe  $-(CH_2)_n-$  für eine Bindung.

4-11C-Heteroaryl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – mono- oder bicyclisch n aromatischen Kohlenwasserstoff, der 4 bis 11 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere der Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Im Falle von Bicyclen ist mindestens einer der Ringe aromatisch. Beispielhaft genannt seien Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyrimidin-5-yl, Imidazol-1-yl und Benzimidazol-5-yl.

35

2-7C-Heterocycloalkyl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoff, der 2 bis 7 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Beispielhaft genannt seien Piperid-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl und Morpholin-2-yl.

40

5-12C-Aryl n steht für ein n - g wünschensfalls substituierten – divalenten mono- oder bicyclisch n aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der 5 bis 12 C-Atome aufweist, wobei i b i d n bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffresten mindestens einer der Ringe aromatisch ist.

- 5 Die freien Valenzen können sich beide am aromatischen, beide am nichtaromatischen oder eine am aromatischen und eine am nichtaromatischen Ring befinden. Beispielfhaft genannt seien 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen und 2,6-Naphthylen.

- 10 5-12C-Heteroarylen steht für einen Arylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 4 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielfhaft genannt seien 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,5-Benzofuranylen, 2,6-Chinolylen und 4,2-Thiazolylen.

- 15 3-8C-Cycloalkylen steht für einen – gewünschensfalls substituierten – divalenten monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis 8 C-Atome aufweist. Beispielfhaft genannt seien der 1,3-Cyclopentylen-, der 1,3-Cyclohexylen- und bevorzugt der 1,4-Cyclohexylenrest.

- 20 3-8C-Heterocycloalkylen steht für einen Cycloalkylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 3 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielfhaft genannt seien der 1,4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen-, 2,5-Pyrrolidinylen-, 4,2-Imidazolidinylen- und bevorzugt der 4,1-Piperidinylenrest.

- 25 1-4C-Alkoxy-carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielfsweise seien der Methoxy-carbonyl- ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ) und der Ethoxy-carbonylrest ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ) genannt.

- 30 1-4C-Alkyl-carbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielfsweise sei der Acetoxyrest ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ) genannt.

- 35 Mehrere der unter M aufgeführten Gruppen besitzen an sich oder aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren. Die Erfindung umfaßt daher sowohl alle reinen Enantiomeren und alle reinen Diastereomeren, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

- 40 Die Gruppen Z1 bzw. Z2 befinden sich definitionsgemäß zwischen den Gruppen B9 und B11 (-B9-Z1-B11-) bzw. B10 und B12 (-B10-Z2-B12-). Entsprechend steht bei den beispielfhaft genannten divalenten Gruppierungen (z. B. 2,6-Indolylen) die erste Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B9 bzw. B10 und die zweite Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B11 bzw. B12.

Mit dem Begriff terminales Stickstoffatom ist im Rahmen dieser Anmeldung jeweils ein Stickstoffatom in den mit X1, X2, Y1 und Y2 bezeichneten Gruppen gemeint.

- 5 Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 nur ein Stickstoffatom, so ist dieses Stickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

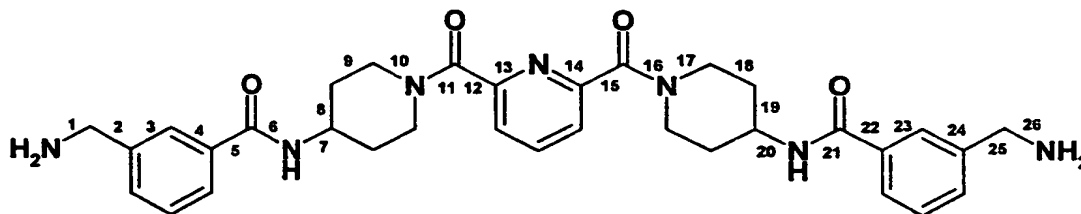
- Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 mehrere Stickstoffatome, so ist dasjenige Stickstoffatom, das sich am weitesten von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 (B11) bzw. B10 (B12) hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.
- 10

Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 nur ein Ringstickstoffatom, so ist dieses Ringstickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

- 15 Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 mehrere Ringstickstoffatome, so ist dasjenige Ringstickstoffatom, das sich am weitesten entfernt von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 bzw. B10 hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

- Erfindungsgemäß wird unter dem direkten Weg zwischen den Stickstoffatomen, die in den als X1 (Y1) oder X2 (Y2) definierten Gruppen als terminale Stickstoffatome fungieren, diejenige Anzahl von Bindungen angesehen, die durch Abzählen der Bindungen, die die kürzest mögliche Verbindungslinie zwischen den terminalen Stickstoffatomen darstellen, erhalten wird.
- 20

- Folgendes Beispiel soll die Bestimmung der Anzahl der Bindungen auf dem direkten Weg zwischen zwei terminalen Stickstoffatomen verdeutlichen:
- 25



Der direkte Weg beinhaltet hier 26 Bindungen.

- Bei den erfindungsgemäßen Inhibitoren handelt es sich um bifunktionelle Inhibitoren, d.h. Inhibitoren mit zwei bindefähigen, funktionellen Gruppen. Diese Gruppen sind derart ausgestaltet, daß sie spezifisch an aktive Stellen der Tryptase binden können. Bevorzugt binden die beiden funktionellen Gruppen des Inhibitors an aktive Stellen in verschiedenen Monomer-Untereinheiten des Tryptase-Tetramers.
- 30

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhibitoren sind zur Hemmung von humaner Tryptase geeignet. Unter

humaner Tryptase wird insbesondere das humane Enzym  $\beta$ -Tryptase mit der EC-Nr. 3.4.21.59 v rstanden.

Als Salze komm n für Verbindung n der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

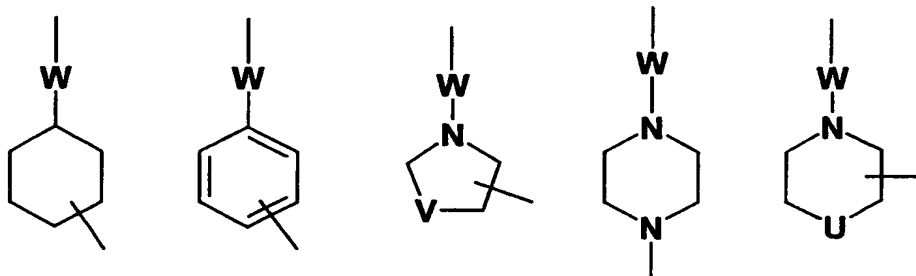
Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfall n können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salz , wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate d r Salze der Verbindungen der Formel I.

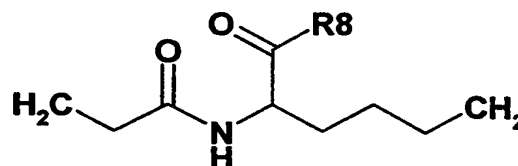
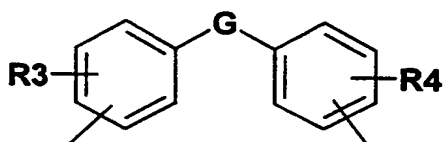
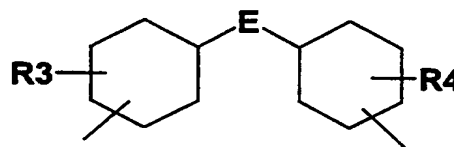
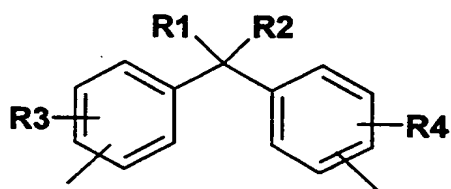
Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bed uten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



**wobei**

- 5 U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),  
V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und  
W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,  
A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,  
-O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,  
10 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

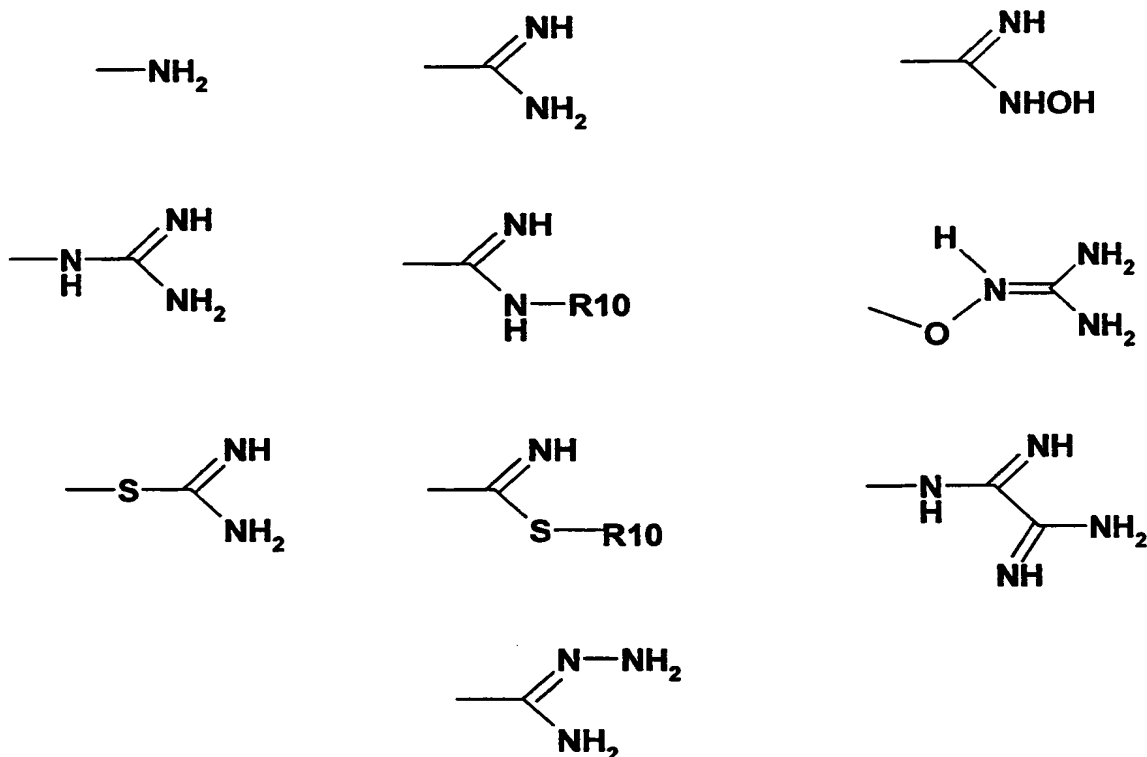


**wobei**

- 15 R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,
- 20 R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschieden 1-4C-Alkylreste bedeuten,
- E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder in eine Bindung bedeutet,
- G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy, N(81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,



- R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,  
 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,  
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen  
 5 bedeuten,  
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,  
 m 0 oder 1 bedeutet,  
 p 0 oder 1 bedeutet,  
 10 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



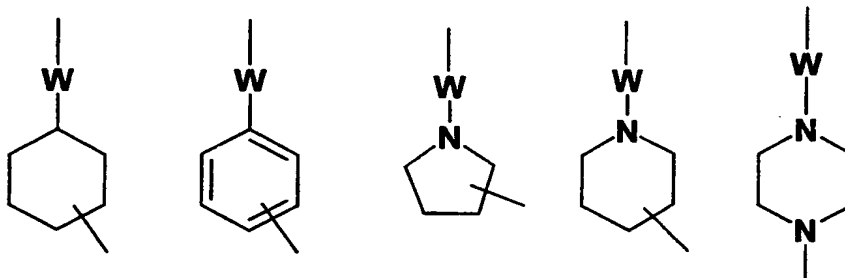
- wobei  
 R10 1-4C-Alkyl bedeutet,  
 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-  
 15 cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,  
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,  
 wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus  
 20 der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindung, sowie die N-Oxid der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

- 5 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

- 10 Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

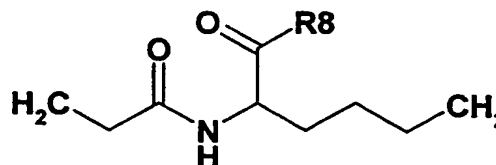
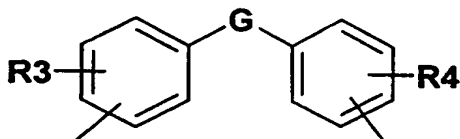
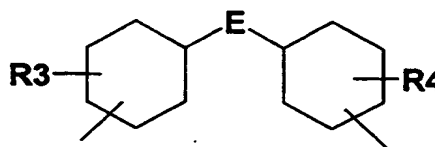
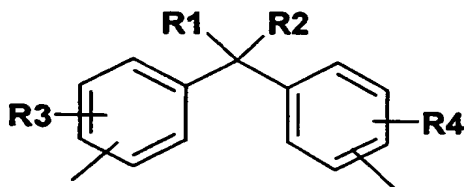


- 15 wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



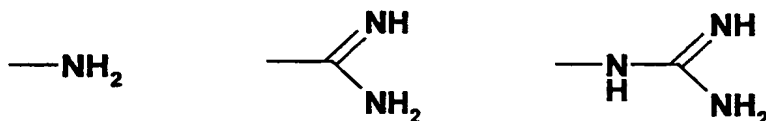
- 20

wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam

und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,
- 5 E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,
- G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy, N(R81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
- R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- 10 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder geradkettig oder verzweigtes 1-4C-Alkyl bedeuten,
- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkyl bedeuten,
- 15 m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

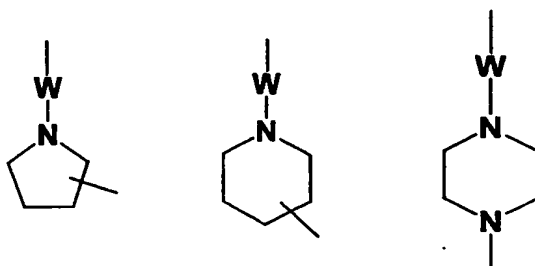


- 20 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Methylimidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,
- 25 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenyl, 1,3-Phenyl, 1,4-Naphthyl, 2,6-Naphthyl, 1,4-Cyclohexyl, 1,3-Cyclohexyl, 1,3-Cyclopentyl, 1,4-Piperazinyl, 4,1-Piperidinyl, 1,4-Piperidinyl, 2,5-Pyrrolidinyl, 4,2-Imidazolidinyl, 2,5-Furyl, 2,5-Pyrrolyl, 4,2-Pyridyl, 5,2-Pyridyl, 6-Methyl-5,2-pyridinyl, 2,5-Indolyl, 2,6-Indolyl, 3,5-Indolyl, 3,6-Indolyl, 3,5-Indazolyl, 3,6-Indazolyl, 2,6-Chinolinyl, 2,5-Benzofuranyl oder 4,2-Thiazolyl bedeuten,
- 30 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
- die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroaryle und Heterocycloalkylene und deren Salze,
- 35 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen ein oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung

annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

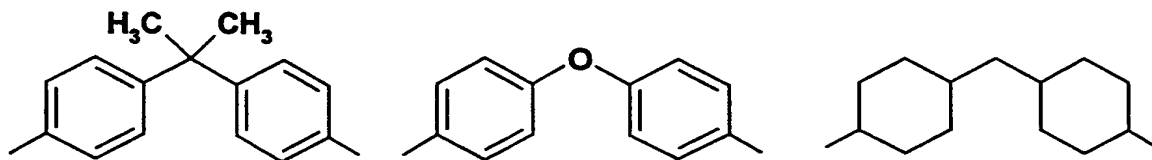
Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin

- 5 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O- (Sauerstoff) oder -NH-C(O)- bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-NH- bedeuten oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

- 10 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

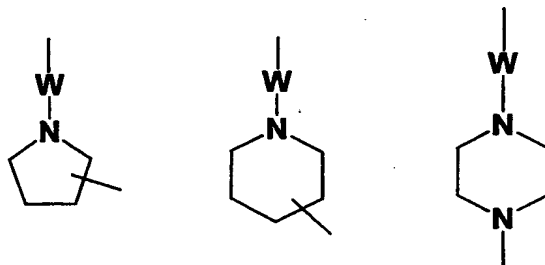


- 15 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet, K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet, B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen) bedeuten, B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeuten, 20 m 0 oder 1 bedeutet, p 0 oder 1 bedeutet, X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Amidino oder Guanidino bedeuten, Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen oder 1,4-Piperazinylen bedeuten, 25 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen, die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde. 30

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O- (Sauerstoff) oder -NH-C(O)- bedeuten,

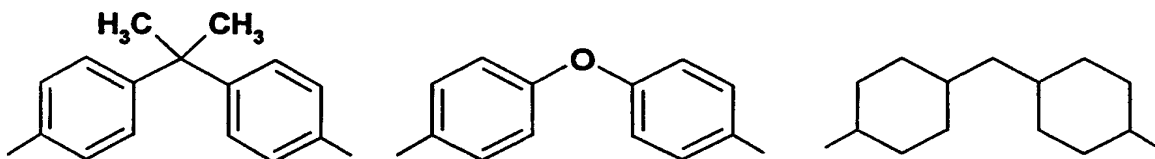
A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-NH- bedeuten der ausgewählt sind aus der Gruppe



5 wobei W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



10 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen) bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen) bedeuten,

15

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Amidino oder Guanidino bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen oder 1,4-Piperazinylen bedeuten,

20

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12

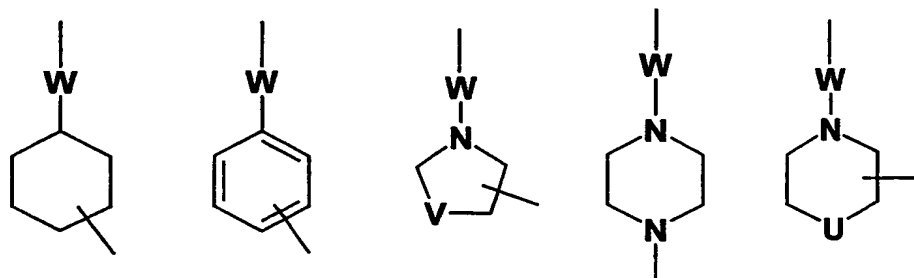
25 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatom oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

- Besonders bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind Bis{4-[4-(4-aminomethylcyclohexanoyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4,4'-diamino-diphenylether, Bis{4-[(3-aminomethyl)benzoyl]piperazin-1-yl]carbonyl}-4,4'-diamino-diphenylether, Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan, 2,2-Bis-[4-(4-guanidiny-benzylamino)-carbonylmethoxyphenyl]propan, 2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]propan und 2,2-Bis-[4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinyl-carbonyloxy]phenyl]propan, sowie die Salze dieser Verbindungen.

- Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



- wobei

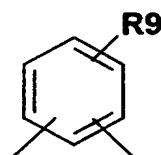
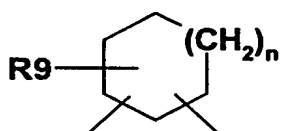
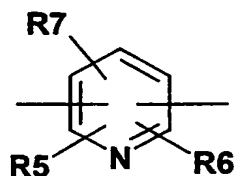
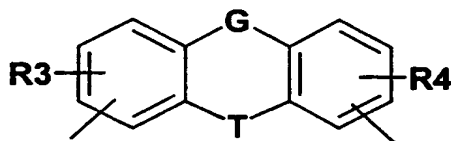
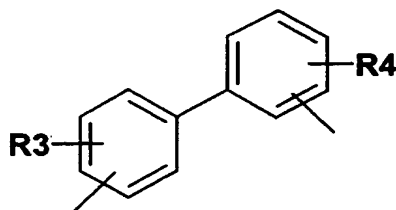
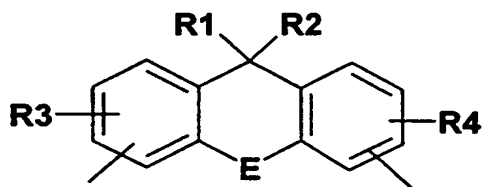
U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),

V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

- A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,

T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

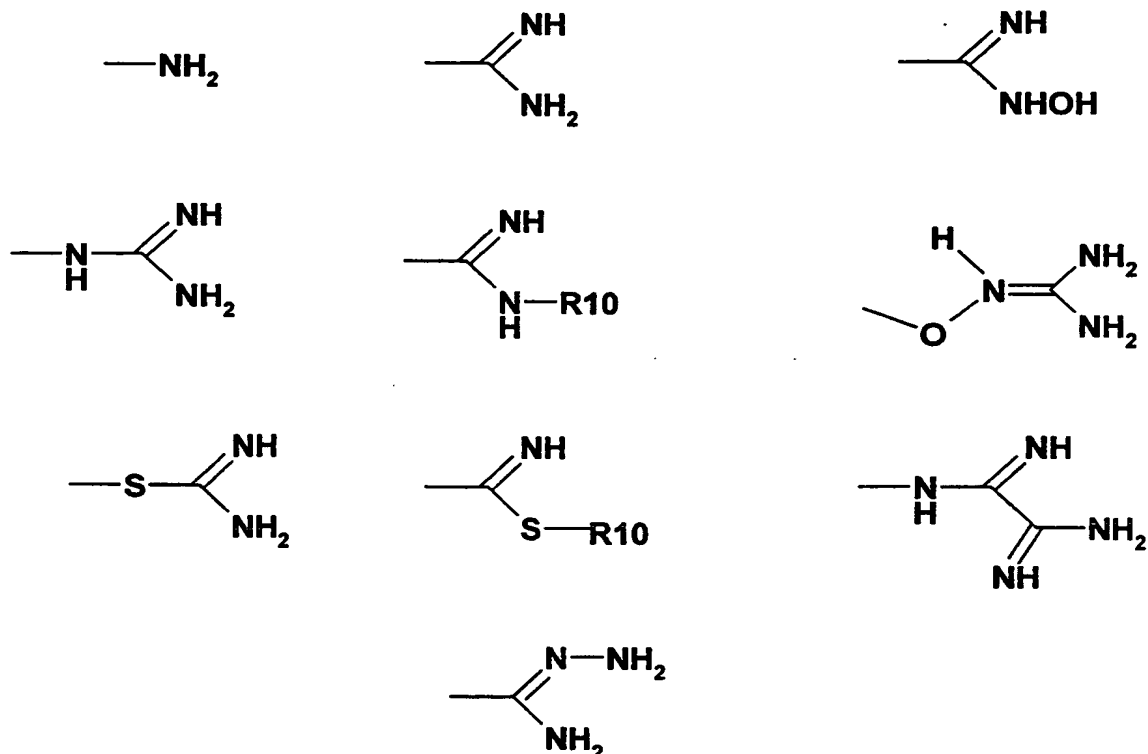
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung der 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

- 5 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

- 10 wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

- 15 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

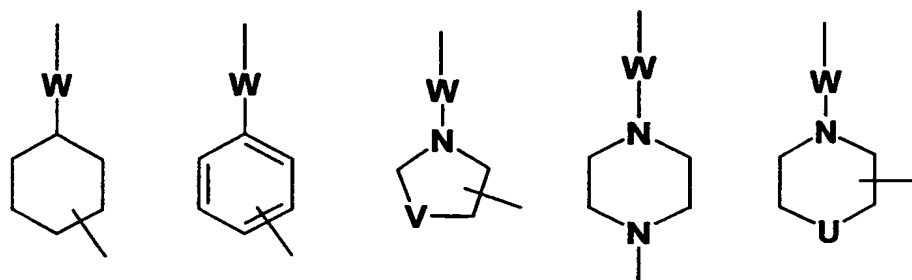
- 20 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.



Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind einerseits solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),

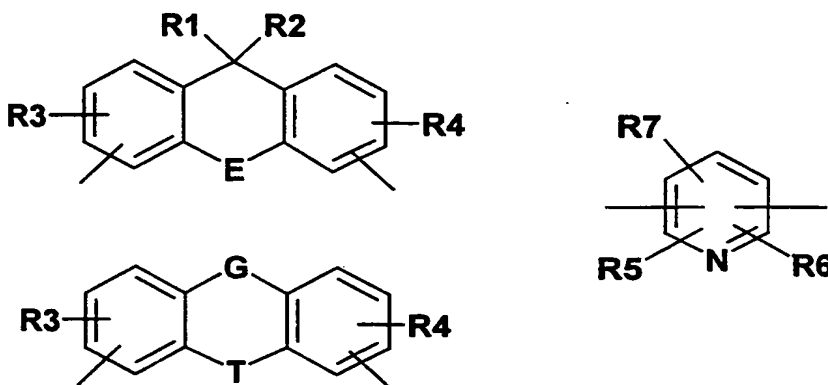
- 10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

15



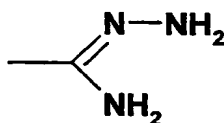
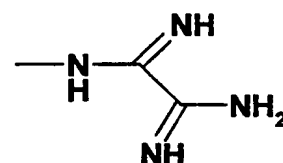
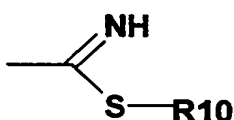
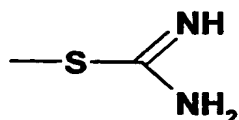
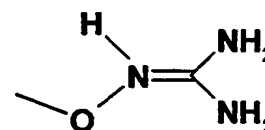
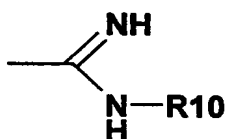
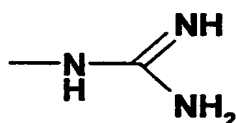
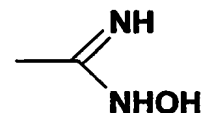
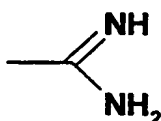
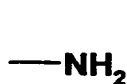
wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünscht ebenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

20

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleich oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

- E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,  
 G -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,  
 T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,  
 R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
 5 R7 Pyridyl bedeutet,  
 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,  
 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,  
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkyl n bedeuten,  
 10 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkyl n bedeuten,  
 m 0 oder 1 bedeutet,  
 p 0 oder 1 bedeutet,  
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



15

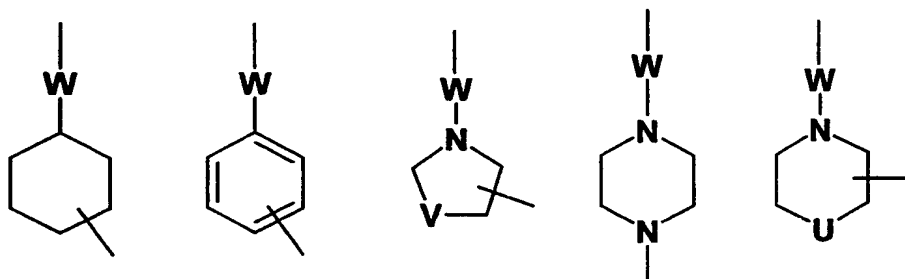
wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

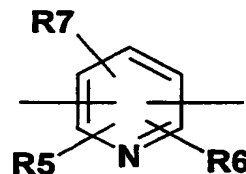
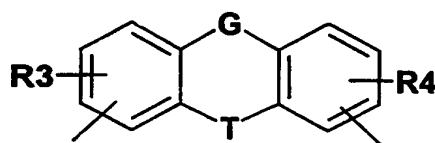
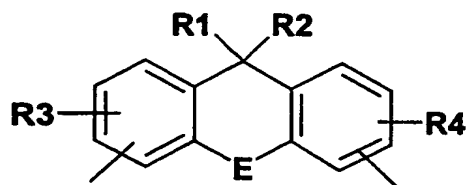
20 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkyl n bedeuten,

- wobei jedes Arylen, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,
- und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
- die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
- wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.
- Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind andererseits solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
- A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



- wobei
- U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),
- V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und
- W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
- A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

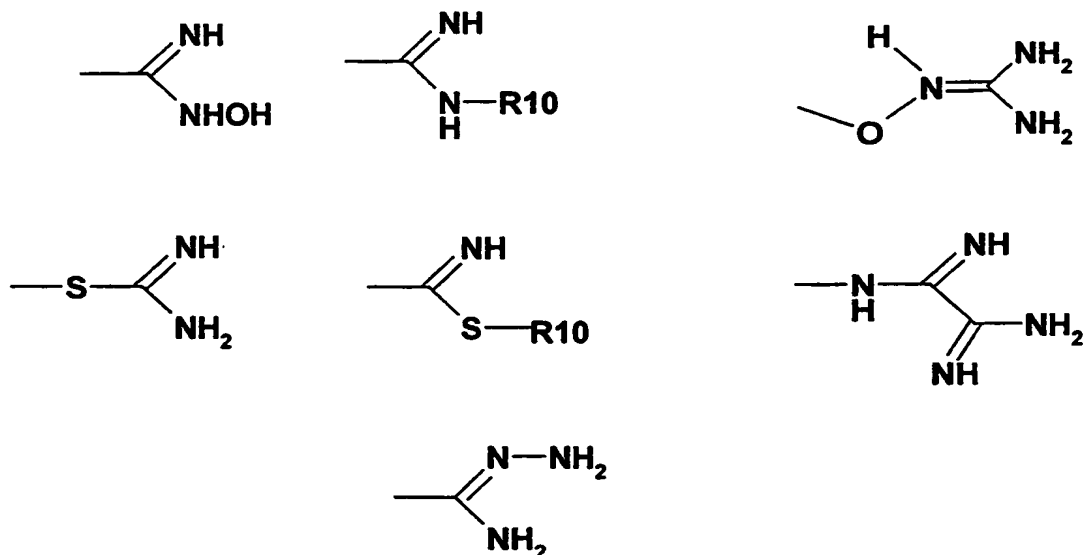
M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

- 5 R1 und R2 gleich oder verschieden sind und 1-4C-Alkyl bedeuten oder gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das sie gebunden sind Carbonyl bedeuten,  
 R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,  
 E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,  
 10 G -O-(Sauerstoff) oder -S- (Schwefel) bedeutet,  
 T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,  
 R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
 R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Phenyl bedeutet,  
 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,  
 15 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,  
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkyl bedeuten,  
 20 m 0 oder 1 bedeutet,  
 p 0 oder 1 bedeutet,  
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

23



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert s in

10 kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

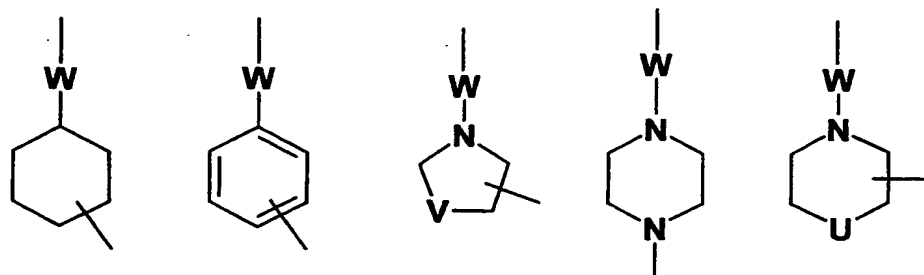
- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

20

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind weiterhin solche, worin

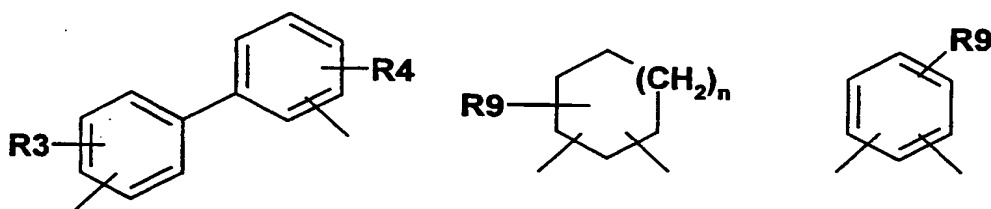
A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 25 A3 und A4 gleich oder v rschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, der ausgwählt sind aus der Gruppe



wobei

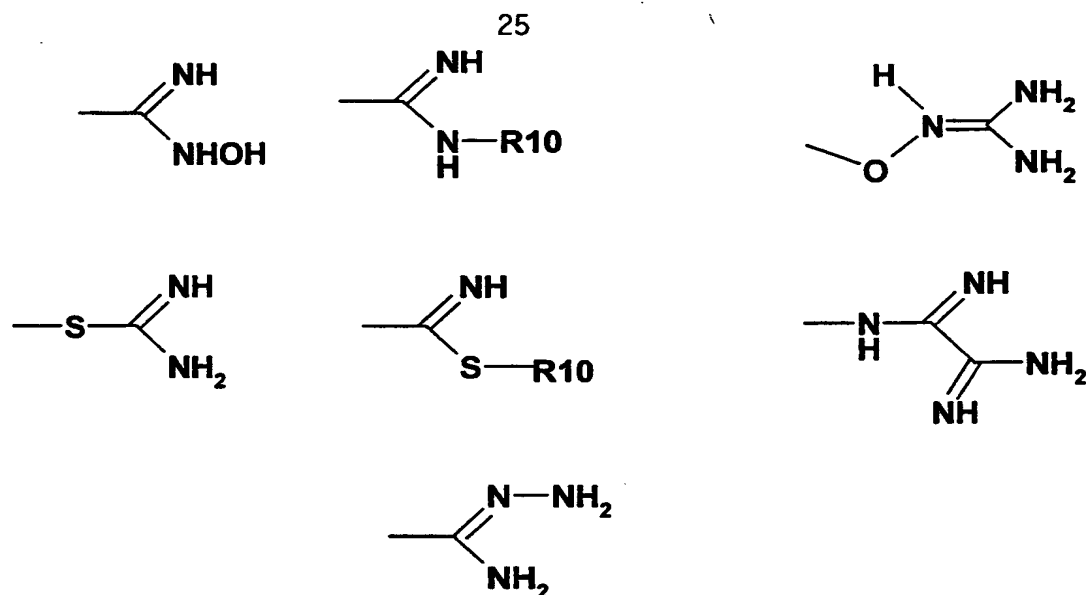
- U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),  
 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und  
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,  
 5 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,  
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



10 wobei

- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,  
 R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,  
 15 n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,  
 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,  
 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,  
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,  
 20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,  
 m 0 oder 1 bedeutet,  
 p 0 oder 1 bedeutet,  
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

25



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindung n vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

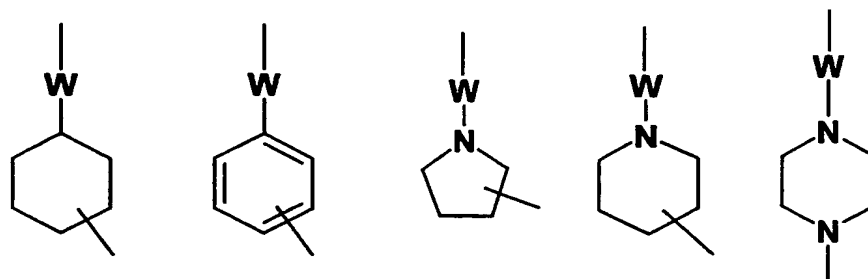
- 15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

20

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind einerseits solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, der ausgewählt sind aus der Gruppe

25

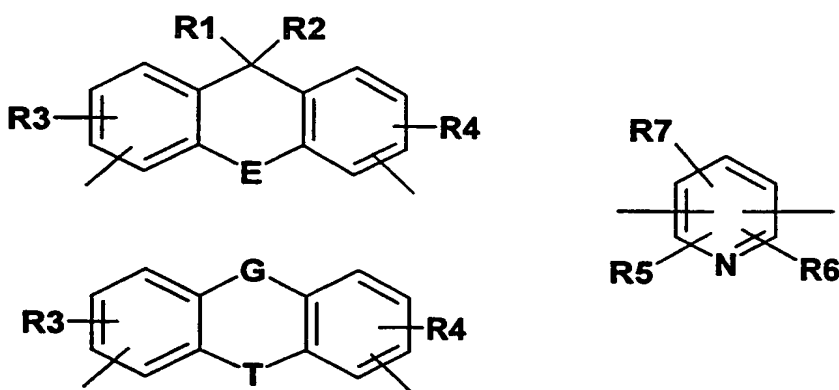


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

5 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

10 R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

15 E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,

T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Pyridyl bedeutet,

20 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

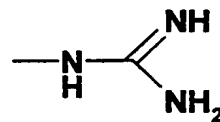
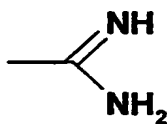


B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

5 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, 10 Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Methyl-Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthyl, n, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 15 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

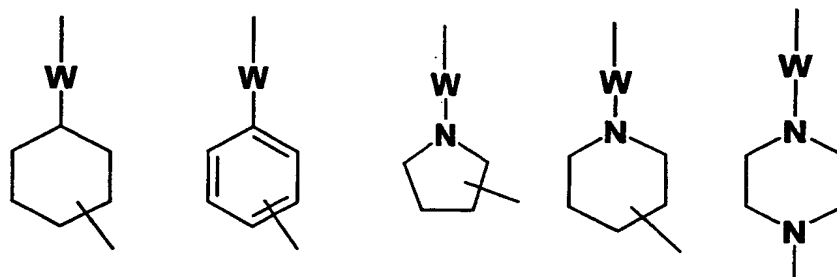
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung 25 annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carboxylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind andererseits Verbindungen der Formel I worin

30 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

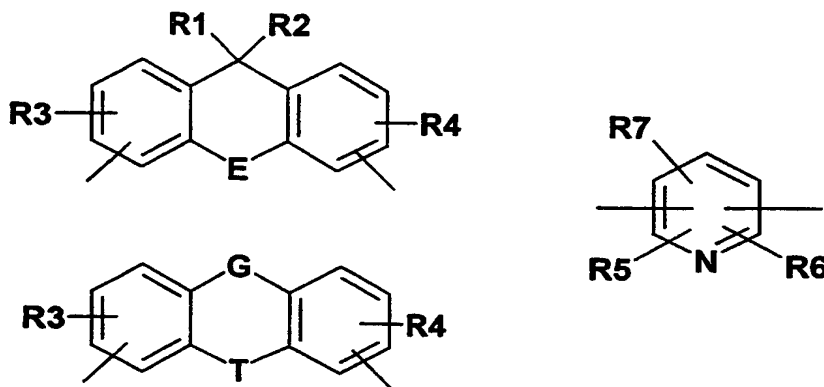


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

5 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

10 R1 und R2 gleich oder verschieden sind und 1-4C-Alkyl bedeuten oder gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das sie gebunden sind Carbonyl bedeuten,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -O-(Sauerstoff) oder -S- (Schwefel) bedeutet,

15 T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

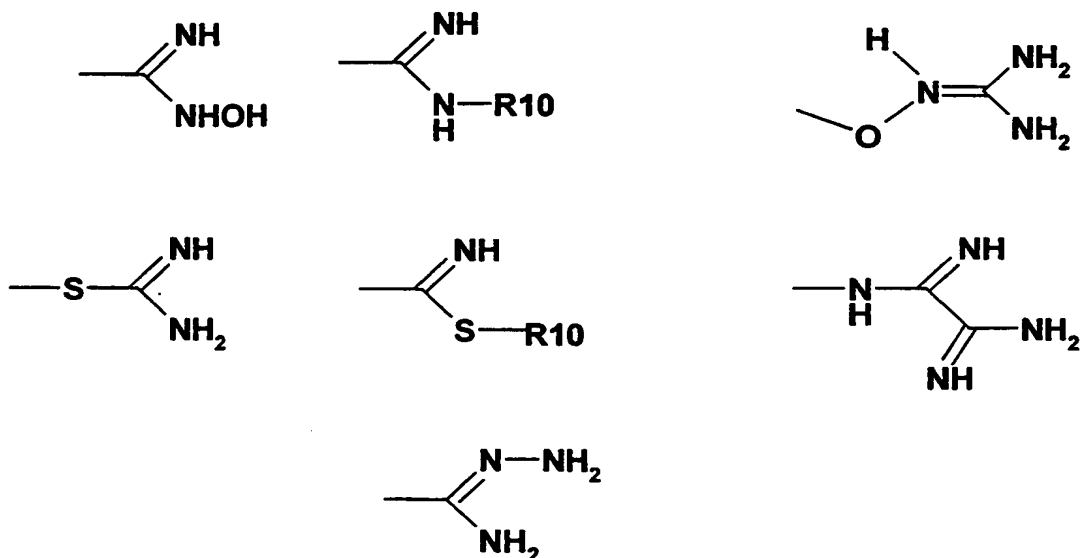
20 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und in Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

5 R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

10 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

15 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-  
aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

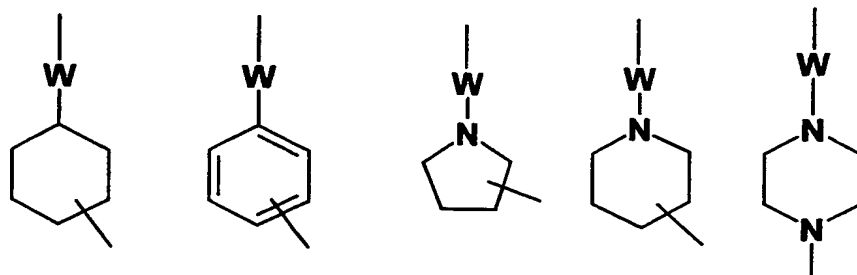
20 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind weiterhin solche, worin

25 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

30

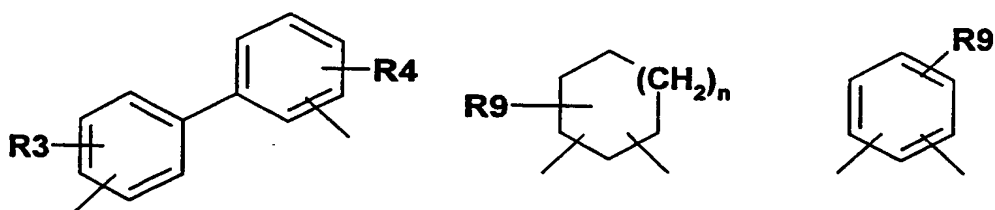


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

5 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

10 R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,15 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

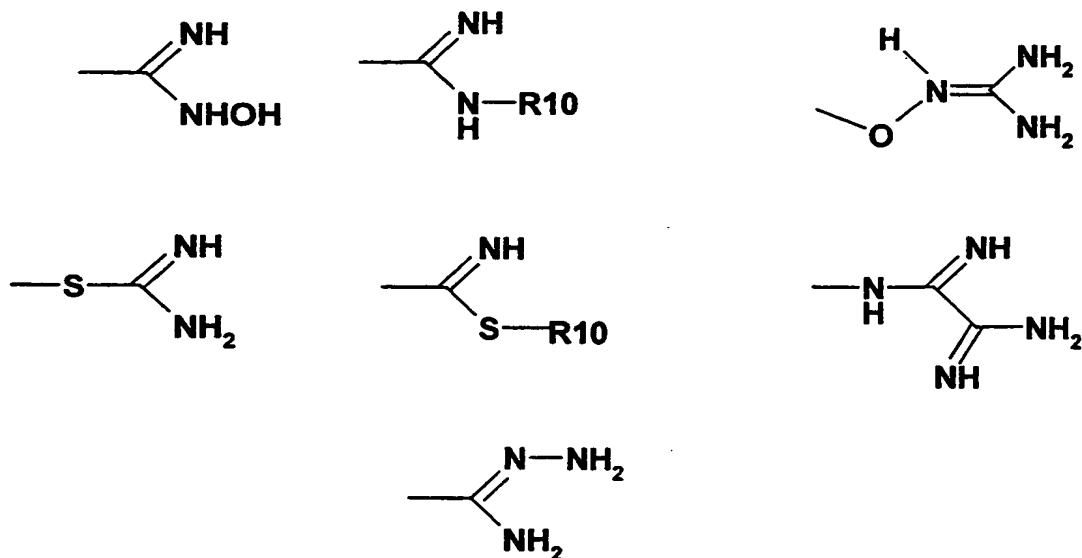
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

20 m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazol-
- 10 ylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

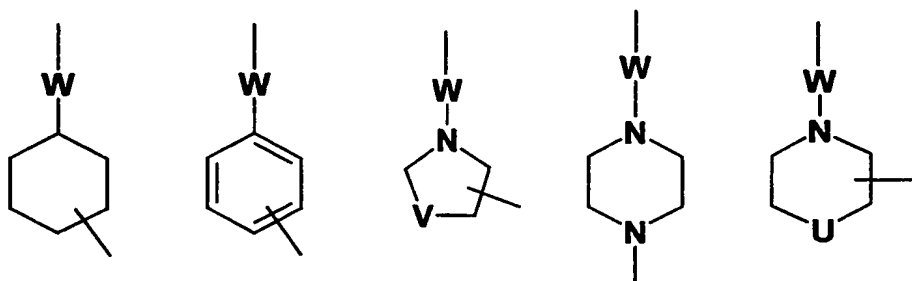
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero- aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

- 15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonyl- gruppen kommen würde.

- 20 Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind außerdem Pyridin-2,6-di- carbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans- 4-aminomethylcyclohexanoyl)-1-piperazid], 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4- (3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl- amino)-1-piperidid] und Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylami-
- 25 n)-1-piperidid], sowie die Salze dieser Verbindung n.

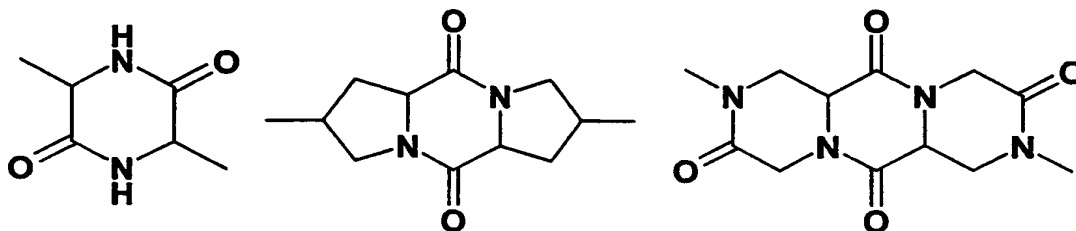
Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung c) der Verbindungen der Form I sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

- U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),  
 10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und  
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,  
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,  
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

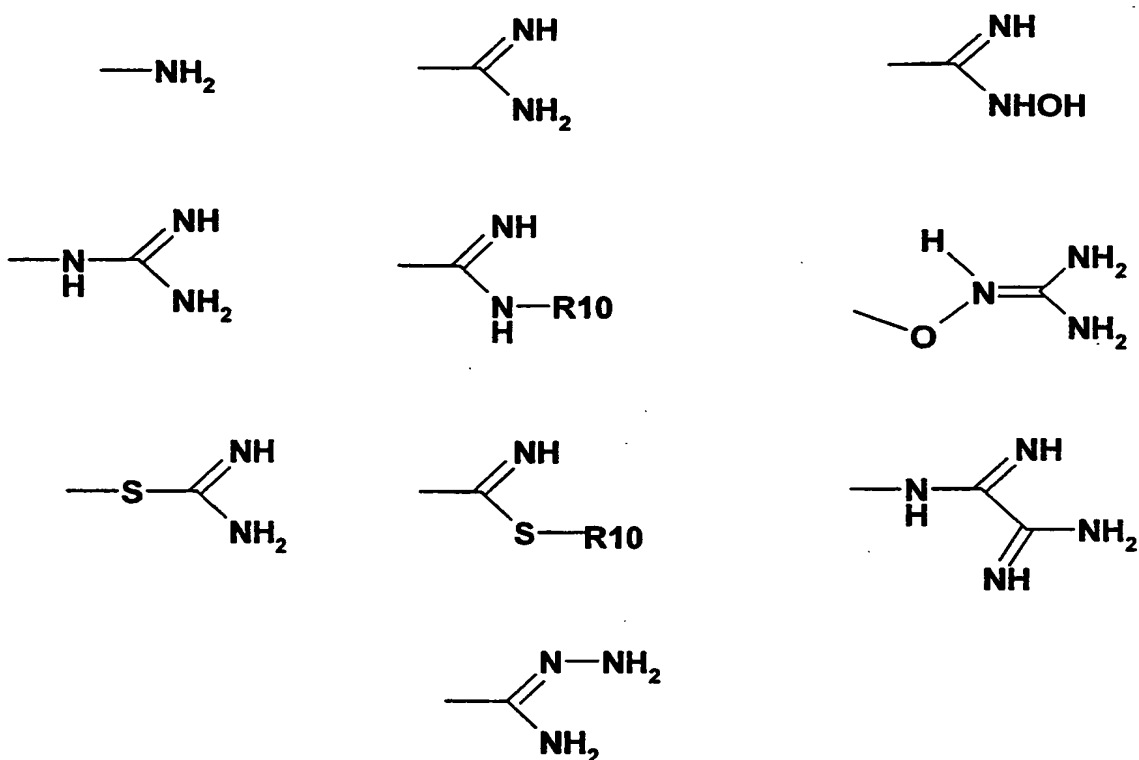


15

- K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,  
 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,  
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,  
 20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,  
 m 0 oder 1 bedeutet,  
 p 0 oder 1 bedeutet,  
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

25

33



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein

10 kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindung n vorhanden sein müssen,

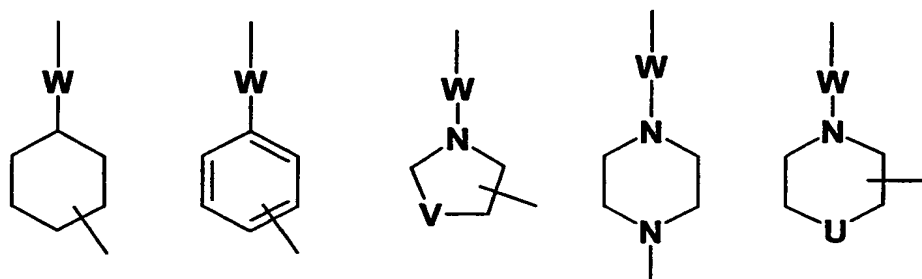
- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

Hervorzuhebend Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche, worin

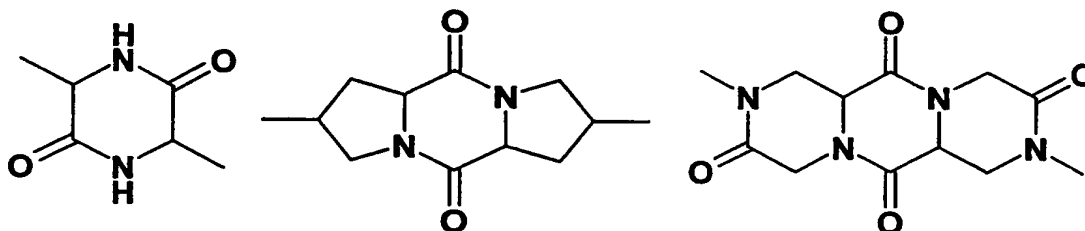
A1 und A2 gleich oder verschieden sind und  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  (Sauerstoff),  $-S-$  (Schwefel),  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-NH-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  oder eine Bindung bedeuten,

- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$  oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



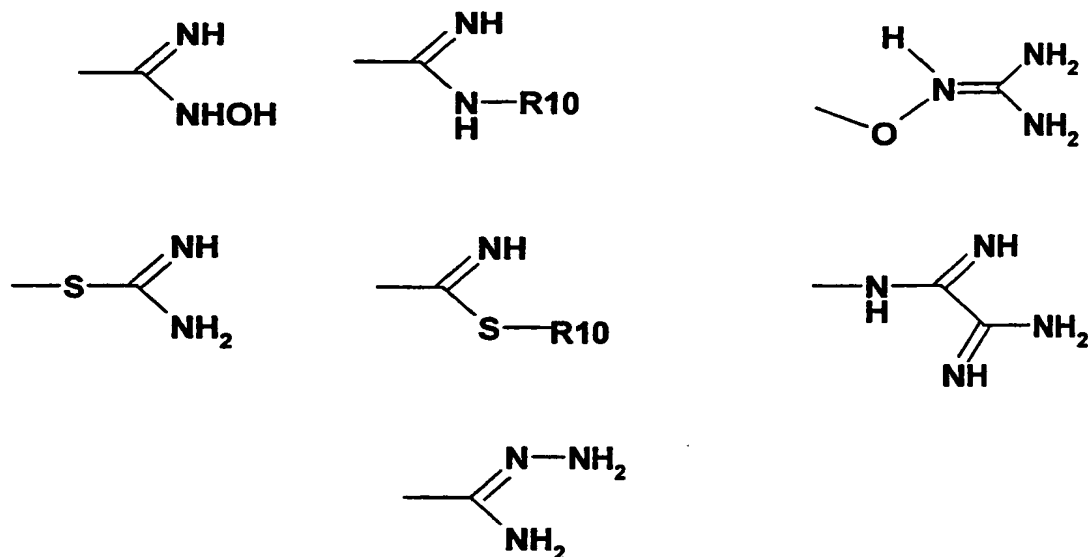
wobei

- U  $-O-$  (Sauerstoff) oder  $-CH_2-$  (Methylen),  
 10 V  $-O-$  (Sauerstoff),  $-S-$  (Schwefel) oder  $-CH_2-$  (Methylen), und  
 W die Gruppe  $-C(O)-$  oder eine Bindung bedeutet,  
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  oder eine Bindung bedeuten,  
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



- 15 wobei  
 K1  $-B7-(C(O))_m-B9-X1$ ,  $-B7-(C(O))_m-B9-Y1$  oder  $-B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1$  bedeutet,  
 K2  $-B8-(C(O))_p-B10-X2$ ,  $-B8-(C(O))_p-B10-Y2$  oder  $-B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2$  bedeutet,  
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,  
 20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,  
 m 0 oder 1 bedeutet,  
 p 0 oder 1 bedeutet,  
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind





wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

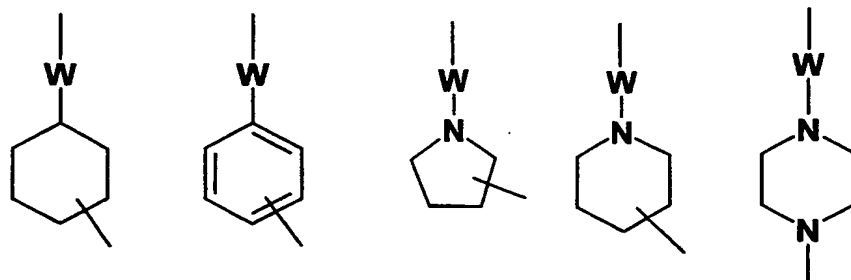
20

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, n, od r ausgewählt sind aus der Gruppe

25

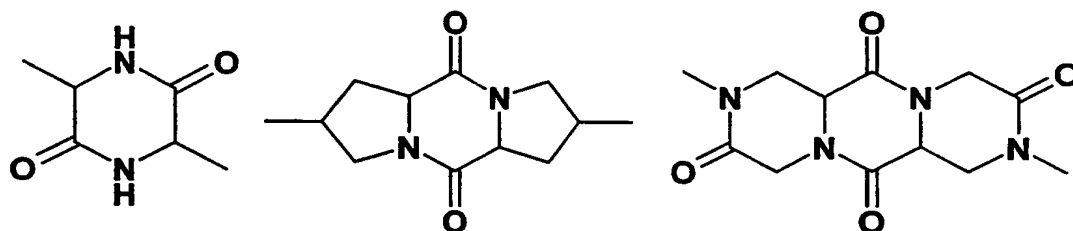


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

- 5 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

- 10 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

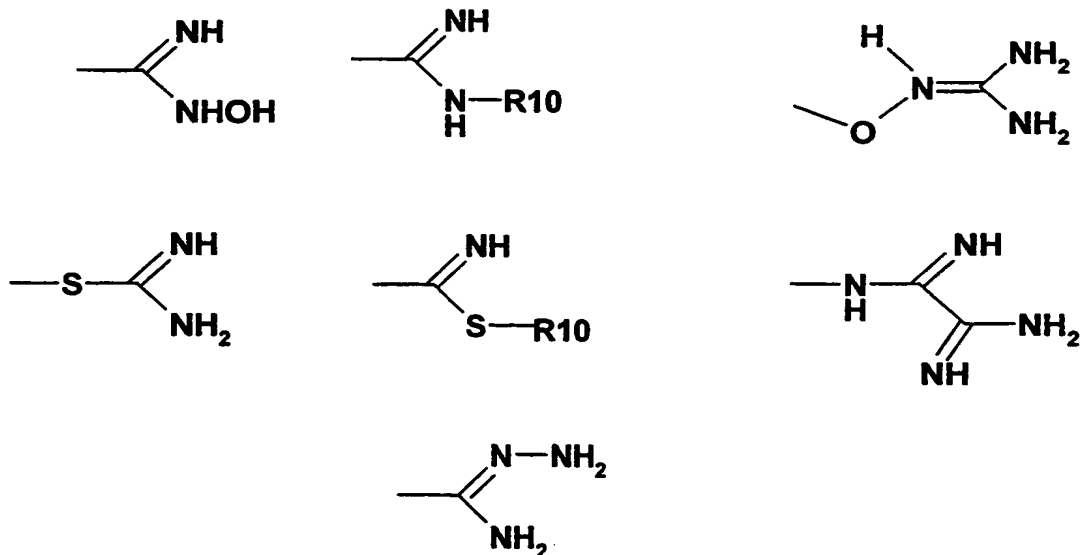
B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

- 15 m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

37



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazol-
- 10 ylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-  
aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

- 15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbon-  
ylgruppen kommen würde.

- 20 Die Verbindungen der Formel I setzen sich aus einer Vielzahl divalenter Bausteine (M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, Z1 und Z2) zusammen. Ihre Synthese kann grundsätzlich ausgehend von jedem dieser Bausteine erfolgen. Bei weitgehend symmetrisch aufgebauten Verbindungen der Formel I ist der Aufbau beginnend vom Zen-  
tralbaustein M bevorzugt, während bei überwiegend unsymmetrischen Verbindungen der For-  
mel I die Synthese ausgehend von einem der Endgruppen K1 oder K2 vorteilhaft sein kann.
- 25

Die Verknüpfung der Bausteine erfolgt dabei immer nach dem gleichen, dem Fachmann an sich bekannten Muster.

5 Dem Fachmann ist bekannt, daß die Verbindungen der Formel I entweder Baustein für Baustein aufgebaut werden können, oder daß zunächst größere aus mehreren Einzelbausteinen bestehende Fragmente erstellt werden können, die anschließend zum Gesamtmolekül zusammengesetzt werden.

10 Aufgrund der Bedeutungen, die die einzelnen Bausteine der Verbindungen der Formel I annehmen können, treten in den Verbindungen der Formel I Amino- [-NH-], Ether [-O-], Thioether [-S-], Keto- [-C(O)-], Thioketo- [-C(S)-], Sulfonyl- [-S(O)<sub>2</sub>-], Ester- [-O-C(O)-, -C(O)-O-], Amid- [-C(O)-NH-, -NH-C(O)-], Sulfonamid [-SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-], Carbamat- [-NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-], Carbamid- (-NH-C(O)-NH-) oder Carbonatbrücken [-O-C(O)-O-] auf.

15 Die Art und Weise, wie solche Brücken hergestellt werden, sind dem Fachmann an sich bekannt, geeignete Methoden und Ausgangsverbindungen zu ihrer Herstellung werden beispielsweise in March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, Third Edition, 1985, John Wiley & Sons beschrieben.

20 Ether- und Thioetherbrücken können beispielsweise nach der Methode von Williamson hergestellt werden.

Keto- oder Thioketobrücken können beispielsweise als Bestandteil größerer Bausteine, wie z. B. dem 1,3-Dichloraceton eingeführt werden.

25 Sulfonylbrücken können beispielsweise durch Oxidation von Thioetherbrücken erhalten werden.

Für den Aufbau von Esterbrücken ist eine Vielzahl von Methoden bekannt. Beispielfhaft genannt sei hier die Umsetzung von Säuren mit Alkoholen, vorzugsweise unter Verwendung von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder p-Toluolsulfonsäure als Katalysator; oder unter Zugabe eines wasserentziehenden Mittels, wie zum Beispiel Molekularsieb oder einem Carbodiimid. Desweiteren kann hier die Umsetzung von Säurechloriden mit Alkoholen genannt werden.

35 Auch für die Darstellung von Amidbrücken gibt es eine Vielzahl bekannter Methoden. Als Beispiel sei hier die Umsetzung von Säurechloriden mit primären oder sekundären Aminen genannt. Desweiteren sei auch auf all die Methoden verwiesen, die für die Peptidchemie entwickelt wurden. Entsprechend lassen sich aus Sulfonsäurechloriden und primären oder sekundären Aminen Sulfonamidbrücken aufbauen.

Carbamatbrücken können z. B. durch Reaktion von Chlorkohlensäureestern mit Aminen hergestellt werden. Die Chlorkohlensäureester ihrerseits können aus Alkoholen und Phosgen aufgebaut werden.

- 5 Eine weitere Variante zum Aufbau von Carbamatbrücken stellt die Addition von Alkoholen an Isocyanate dar.

Ähnlich wie bei den Carbamatbrücken können ausgehend von Chlorkohlensäureestern durch Umsetzung mit Alkoholen (anstatt Aminen) Carbonatbrücken hergestellt werden.

10

Carbamidbrücken lassen sich z. B. durch die Reaktion von Isocyanaten mit Aminen herstellen.

- Verbindungen der Formel I können auch durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. So können beispielsweise Verbindungen der Formel I, die einen  
15 ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryl- oder Heterocycloalkylbaustein aufweisen durch Oxidation in die entsprechenden N-Oxide übergeführt werden.

- Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Methanol oder m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raum-  
20 temperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

- Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren  
25 temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

- 30 Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

35

- Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die  
40 Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anionensalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können

durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträglich Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

- 5 Die Herstellung von Verbindungen der Formel I sei exemplarisch an Hand der nachfolgenden Beispiele 1 bis 12 und der Figuren 1 bis 12 aufgezeigt. Weitere Verbindungen der Formel I können analog oder unter Anwendung der oben aufgeführten, dem Fachmann an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- 10 Die Figuren 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 12 zeigen Formelschemata für die Herstellung von erfindungsgemäßen bifunktionellen Inhibitoren.

**Bispiel 1:****5    ENDPRODUKT:**

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (1)** (vgl. Fig. 1)

10    Zu einer Lösung von 600 mg (780 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] in 7 ml Dioxan tropft man 1,3 ml einer 4,8 N Lösung von HCl in Dioxan (6,2 mmol). Die dicke Suspension wird mit 10 ml Methanol versetzt und 2,5 Std. gerührt. Man engt ein, nimmt in 25 ml Wasser auf und stellt die Lösung auf pH = 11 (NaOH). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und engt ein. Das Produkt wird in 2 ml Dioxan gelöst, mit 0,5 ml einer 4,8 N Lösung von HCl in Dioxan (2,4 mmol) versetzt und die Suspension mit 15 ml Diethylether verdünnt. Die Titelverbindung wird  
15    als Hydrochlorid vom Schmp. > 260 °C isoliert.

**AUSGANGSVERBINDUNGEN:**

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (2)**

20    Zu einer Suspension von 500 mg (1,21 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-piperazid-trihydrochlorid in 15 ml DMF gibt man nacheinander 1,36 ml (9,7 mmol) Triethylamin, 610 mg (2,42 mmol) 3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-benzoesäure, 330 mg (2,42 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 460 mg (2,42 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl).  
25    Nach 75 min wird das Reaktionsgemisch weitgehend eingeeengt, mit 20 ml Wasser versetzt und auf pH = 11 gestellt (NaOH). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Das Eluat wird eingeeengt und in Diethylether ausgerührt. Man erhält 700 mg (75 %) der Titelverbindung vom Schmp. 195 °C (Aufschäumen bei 110 °C).

30

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-piperazid (3)**

35    Zu einer Suspension von 2,05 g (4,07 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxy-carbonyl-piperazid in 20 ml Dioxan werden 6,8 ml einer 4,8 N Lösung von HCl in Dioxan (16,2 mmol) zuge-  
35    getropft. Man verdünnt die Suspension mit 10 ml Methanol und rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Das Lösungsmittel wird weitgehend eingeeengt, die Suspension mit Diethylether ausgerührt und unter Schutzgasatmosphäre filtriert. Man erhält 1,7 g (100 %) des Trihydrochlorids der Titelverbindung. Schmp. > 260 °C.

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-piperazid (4)**

1,0 g (5,0 mmol) 2,6-Pyridindicarbonyldichlorid in 10 ml Dioxan werden zu einer Lösung von 1,88 g (10,1 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-tert-butylester in 0,82 ml (10,1 mmol) Pyridin, 3,5 ml (25,2 mmol) Triethylamin und 10 ml Dioxan getropft. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht, filtriert vom Niederschlag ab und engt die Mutterlauge zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 3 x 30 ml Dichlormethan aus 30 ml Wasser extrahiert. Die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete organische Phase wird eingeeengt und aus Diethylether kristallisiert. Man erhält 2,16 g (90 %) der Titelverbindung vom Schmp. 183-186 °C.

**Beispiel 2:****ENDPRODUKTE****Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexanoyl)-1-piperazid] (5)**

(vgl. Fig. 2)

Zu einer Lösung von 500 mg (640 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-tert-butyloxy-carbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazid] in 10 ml Dioxan tropft man 1,06 ml einer 4,6 N Lösung von HCl in Dioxan (5,1 mmol). Die dicke Suspension wird mit 20 ml Methanol versetzt und 4 Std. bei 40 °C gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 20 ml Toluol und kristallisiert den Rückstand aus Diethylether. Die Titelverbindung wird als Dihydrochlorid vom Schmp. 170 °C (Aufschäumen) isoliert.

**Beispiel 3:****2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (7) (vgl. Fig. 3)**

Zu einer Lösung von 350 mg (0,4 mmol) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] in 5 ml Dioxan und 5 ml Methanol gibt man 522 µl einer 4,6 N Lösung von HCl in Dioxan (2,4 mmol). Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden nochmals 200 µl (0,9 mmol) HCl in Dioxan zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 Std. auf 40 °C erhitzt. Man engt ein, verrührt den Rückstand mit 5 ml Dioxan und 2 ml Diethylether und isoliert die Titelverbindung als Dihydrochlorid vom Schmp. 250 °C (Sintern bei 223 °C).



## AUSGANGSVERBINDUNGEN:

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexylcarboxyl]-1-piperazid] (6)**

- 5 Zu einer Suspension von 500 mg (1,21 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-piperazid-trihydrochlorid in 15 ml DMF gibt man nacheinander 1,36 ml (9,7 mmol) Triethylamin, 620 mg (2,42 mmol) trans-4-tert-Butyloxycarbonyl-aminomethylcyclohexancarbonsäure, 330 mg (2,42 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 460 mg (2,42 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimidhydrochlorid (EDC x HCl). Nach 45 min wird das Reaktionsgemisch weitgehend eingeeengt, mit  
10 20 ml Wasser versetzt und auf pH = 12 gestellt (NaOH). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5). Das Eluat wird eingeeengt und in Diisopropylether ausgerührt. Man erhält 620 mg (65 %) der Titelverbindung vom Schmp. 200-202 °C.

15

**2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethylbenzoyl)-1-piperazid] (8)**

- 20 Zu einer Suspension von 220 mg (0,53 mmol) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-piperazid in 10 ml DMF gibt man nacheinander 500 µl (4,2 mmol) Triethylamin, 280 mg (1,1 mmol) 3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-benzoesäure, 280 mg (1,1 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 280 mg (2,1 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimidhydrochlorid (EDC x HCl). Nach 4 Std. wird das Reaktionsgemisch weitgehend eingeeengt, mit 30 ml Wasser  
25 versetzt und auf pH = 12 gestellt (NaOH). Man extrahiert mit insgesamt 70 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Das Eluat wird eingeeengt und der Rückstand in Diisopropylether ausgerührt. Man erhält 446 mg (96 %) der Titelverbindung vom Schmp. 113 °C.

30

**2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-piperazid (9)**

- 35 Zu einer Suspension von 5,87 g (9,6 mmol) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-piperazid in 20 ml Dioxan und 10 ml Methanol werden 12,6 ml einer 4,6 N Lösung von HCl in Dioxan (57,6 mmol) zugetropft. Man rührt 5 Std. bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und der Rückstand mit 30 ml Diethylether und 70 ml Methanol ausgerührt. Man erhält 4,35 g (94 %) des Dihydrochlorids der Titelverbindung vom Schmp. > 250 °C.

40

**2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-pip razid (10)**

13,0 g (mmol) Dikalium-2,6-dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarboxylat werden in 80 ml Phosphoroxychlorid unter Stickstoffatmosphäre 5 Std. bei 100 °C gekocht. Das Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 3 x 50 ml Toluol koevaporiert. Zu einer Lösung von 12,8 g (66 mmol) Piperazin-N-Carbonsäure-tert-butylester, 5,3 ml (66 mmol) Pyridin und 46 ml (450 mmol) Triethylamin in 100 ml Dioxan tropft man unter Temperaturkontrolle (< 30 °C) eine Suspension des rohen Säurechlorids in 200 ml Dioxan. Nach einer Stunde werden die anorganischen Salze abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit 3 x 70 ml Ethylacetat aus 100 ml Wasser extrahiert. Die über MgSO<sub>4</sub> getrockneten vereinigten organischen Phasen werden eingengt und über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Man erhält 7,13 g (35 %) der Titelverbindung als gelbliches Öl.

**Beispiel 4:****ENDPRODUKT:****Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] (11)**

(vgl. Fig. 4)

Zu einer Lösung von 220 mg (275 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] in 5 ml Dioxan tropft man 275 µl einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan (1,1 mmol). Die dicke Suspension wird mit 3 ml Methanol versetzt und 12 Std. gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 20 ml Toluol und kristallisiert. Man erhält 130 mg der Titelverbindung vom Schmp. 230° C (Aufschäumen).

**AUSGANGSVERBINDUNGEN:****Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] (12)**

Zu einer Suspension von 250 mg (0,62 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-(4-amino-1-piperidid) Dihydrochlorid in 2,5 ml DMF und 2,5 ml Dioxan gibt man nacheinander 342 mg (1,36 mmol) 3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-benzoesäure, 240 µl (1,36 mmol) Hünig Base, 30 mg Diaminopyridin und 260 mg (1,36 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl). Nach 12 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingengt, mit 10 ml Wasser versetzt und auf pH = 3 gestellt (0,1 N HCl). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Das produktthaltige Eluat wird eingengt und in Diethylther ausgerührt. Man erhält 280 mg (57%) der Titelverbindung vom Schmp. 140°C (Aufschäumen, Sintern ab 120°C).

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-(4-amin-1-piperidid) (13)**

Zu einer Lösung von 2,0 g (3,76 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-amino-1-piperidid in 10 ml Diethylether, 30 ml Methanol und 20 ml Dichlormethan tropft man 12 ml einer 6 N Lösung von HCl in Diethylether (72 mmol) und erhitzt das Reaktionsgemisch 2 Std. auf 40° C. Das Lösungsmittel wird eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether ausgerührt und unter Schutzgasatmosphäre abfiltriert. Man erhält 1,52 g (100%) des Dihydrochlorids der Titelverbindung. Schmp. 130°C.

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonylamino-1-piperidid (14)**

850 mg (4,05 mmol) 2,6-Pyridindicarbonyldichlorid in 10 ml Dioxan werden zu einer Suspension von 1,67 g (8,08 mmol) Piperidin-N-carbonsäure-tert-butylester in 0,65 ml (8,08 mmol) Pyridin, 2,8 ml (20 mmol) Triethylamin und 10 ml Dioxan getropft. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und engt ein. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser versetzt und mit NaOH basisch gestellt (pH = 11). Man extrahiert mit 3 x 30 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt ein und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 2,12 g (99%) der Titelverbindung vom Schmp. 90°C.

**Beispiel 5:**

ENDPRODUKT:

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidid] (15)**  
(vgl. Figur 5)

Zu einer Suspension von 160 mg (197 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-cyclohexylcarbonyl-amino)-1-piperidid] in 10 ml Dioxan und 2 ml Methanol tropft man 500 µl einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan (2,0 mmol) und rührt 12 Std. bei Raumtemperatur. Man engt ein, ko-evaporiert zweimal mit 50 ml Diethylether und rührt das Rohprodukt in Diethylether aus. Man erhält 100 mg der Titelverbindung vom Schmp. >250°C.

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-cyclohexylcarbonyl-amino)-1-piperidid] (16)**

Zu einer Suspension von 250 mg (0,62 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-(4-amino-1-piperidid) Dihydrochlorid in 2,5 ml DMF und 2,5 ml Dioxan gibt man nacheinander 350 mg (1,36 mmol) trans-3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-cyclohexylcarbonsäure, 240 µl (1,36 mmol) Hünig Base, 30 mg Diaminopyridin und 260 mg (1,36 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl). Nach 12 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit 10 ml Wasser versetzt und auf pH = 3 gestellt

(0,1 N HCl). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die v. reinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Das produktthaltige Eluat wird eingeengt und in Diethylether ausgerührt. Man erhält 230 mg (46%) der Titelverbindung vom Schmp. > 250°C.

5

**Beispiel 6:****ENDPRODUKT:**

10 **Bis{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoyl]piperazin-1-yl}carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether Dihydrochlorid (17)** (vgl. Fig. 6)

15 Bis{4-[4-(4-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether (0,18 g; 0,2 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (5 ml) suspendiert. Die Suspension wird 24 Stunden bei 40 – 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (25 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,12 g, weißer amorpher Feststoff.

MS (ESI): 703,4 (100) MH<sup>+</sup>

**AUSGANGSVERBINDUNGEN:**

20 **Bis{4-[4-(4-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether (18)**

25 4,4'-Bis(1-piperazinylcarbonyl)diphenylether-dihydrochlorid (0,25 g; 0,5 mmol), Boc-trans-examsäure (0,28 g; 1,1 mmol), N-Ethyl-diisopropylamin (0,2 ml; 1,1 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (5 mg) werden in Dimethylformamid (2,5 ml) und Dichlormethan (2,5 ml) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,21 g; 1,1 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1). Die Produktfraktion wird gesammelt und  
30 das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Ausbeute: 0,18 g, weißer amorpher Feststoff.

MS (ESI): 903,1 (100) MH<sup>+</sup>

**4,4'-Bis(1-piperazinylcarbonyl)diphenylether Dihydrochlorid (19)**

35

4,4'-Bis[4-(tert-butoxycarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]diphenylether (6,4 g; 10,2 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (50 ml) suspendiert. Die Suspension wird 22 Stunden bei 40-45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (100 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute:  
40 4,65 g, weißer amorpher Feststoff.

MS(APCI): 425,0 (100) MH<sup>+</sup>

**4,4'-Bis[4-(tert-butoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyldiphenylether (20)**

5 Zur gerührten Lösung von 1-tert-Butoxycarbonylpiperazin (4,10 g; 22 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von Oxy-bis-(4-phenyl-isocyanat) (2,52 g; 10 mmol) in Dichlormethan (25 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Hexan gewaschen und in Vakuum getrocknet. Ausbeute: 6,20 g weißer amorpher Feststoff.  
MS(EI): 625,5 (12)  $MH^+$ ; 271,2 (26); 118,2 (42); 187,1 (100)

10

**Beispiel 7:**

ENDPRODUKT:

15 **Bis[4-[4-(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl]4,4'-diamino-diphenylether Dihydrochlorid (21)** (vgl. Fig. 7)

Bis[4-[4-(3-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl]4,4'-diamino-diphenylether (0,31 g; 0,35 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (5 ml) 24 Stunden bei 40 - 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (25 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,19 g, weißer amorpher Feststoff.  
MS (ESI): 691.2 (100)  $MH^+$

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

25 **Bis[4-[4-(3-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl]4,4'-diamino-diphenylether (22)**

4,4'-Bis(1-piperazinylcarbonyl)diphenylether Dihydrochlorid (0,25 g; 0,5 mmol), 3-(tert.-butoxycarbonylaminomethyl)benzoesäure (0,28 g; 1,1 mmol), N-Ethyldiisopropylamin (0,2 ml; 1,1 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (30 mg) werden in Dimethylformamid (2,5 ml) und Dioxan (2,5 ml) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,21 g; 1,1 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1).  
35 Die Produktfraktion wird gesammelt und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Ausbeute: 0,32 g, viskoses Öl.  
MS (ESI): 890.8,  $M^+$ ; 791.2,  $MH-Boc^+$

40

**Beispiel 8:****ENDPRODUKT:**

- 5 **Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan Dihydrochlorid (23)** (vgl. Fig. 8)

Di{4-[4-(4-tert.-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan (0,65 g; 0,7 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (7 ml) 24 Stunden bei 40 – 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,26 g, weißer amorpher Feststoff.

10 MS (ESI): 741,5 (100) MH<sup>+</sup>

**AUSGANGSVERBINDUNGEN:**

- 15 **Di{4-[4-(4-tert.-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan (24)**

Di[4-(4-Amino-piperidin-1-yl-carbamoyl)]cyclohexyl-methan Dihydrochlorid (0,54 g; 1,0 mmol), Boc-tranexamsäure (0,57 g; 2,2 mmol), N-Ethyl-diisopropylamin (0,38 ml; 2,2 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (30 mg) werden in Dimethylformamid (5 ml) und Dioxan (5 ml) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,43 g; 2,2 mmol) wird das Reaktionsgemisch 48 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1). Die Produktfraktion wird gesammelt und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Ausbeute: 0,65 g, viskoses Öl, das ohne Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

20

25

**Di[4-(4-Amino-piperidin-1-yl-carbamoyl)]cyclohexyl-methan Dihydrochlorid (25)**

- 30 Di{4-[4-(tert.-Butoxycarbonyl)piperidin-1-yl-carbamoyl]}cyclohexyl-methan (4,90 g; 7,0 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (50 ml) suspendiert. Die Suspension wird 48 Stunden bei 40 – 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (100 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,10 g, weißer amorpher Feststoff.
- 35 MS(EI): 463,4 (100) MH<sup>+</sup>

**Di{4-[4-(tert.-Butoxycarbonyl)piperidin-1-yl-carbamoyl]}cyclohexyl-methan (26)**

- 40 Zur gerührten Lösung von 4-tert.-Butoxycarbonyl-piperidin (3,20 g; 16,0 mmol) in Dichlormethan (30 ml) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von Dicyclohexylmethan-4,4'-diisocyanat (1,90 g; 7,3 mmol) in Dichlormethan (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere drei Stunden

bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Hexan gewaschen und in Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,10 g weißer amorpher Feststoff.

MS(ESI): 685,3 (57)  $MNa^+$ ; 663,2 (100)  $MH^+$

5

#### Beispiel 9:

#### ENDPRODUKT:

2,2-Bis(4-[4-(4-aminophenyl)-1-piperazinylcarbonylmethoxy]phenyl)propan Dihydrochlorid

10 (27)

(vgl. Fig. 9)

0,65 g 2,2-Bis(4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinylcarbonylmethoxy]phenyl)propan werden in 60 ml Eisessig gelöst und 0,2 g Palladiumkohle (10 %) zugegeben. Das Gemisch wird in einer Umlauffapparat hydriert bis kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist (DC). Es wird vom Katalysator über Celite abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer im Vakuum bis zur Trocknung eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, die Lösung mit  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und wieder eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Methanol/ $NH_4OH$  (25 %) im Verhältnis von 90:8:2 als Laufmittel chromatographiert. Die chromatographisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von ätherischer Salzsäure wird eingeeengt, noch zweimal mit Dichlormethan nachdestilliert und dann der Rückstand mit Ethylacetat/Isopropanol verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und dann im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,32 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 182 °C Zersetzung.

25

#### AUSGANGSVERBINDUNGEN:

2,2-Bis(4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinylcarbonylmethoxy]phenyl)propan (28)

2,5 g 4-[4-Carboxylmethoxyphenyl]-1-methyl-ethylphenoxyessigsäure werden in Toluol suspendiert und 1,6 ml Thionylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wird noch zweimal mit Toluol nachdestilliert und dann das erhaltene rohe Disäurechlorid in 50 ml abs. Dioxan gelöst. Es werden nacheinander 2,95 g 1-(4-Nitrophenyl)-piperazin, 2 ml Triethylamin und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Das Gemisch wird 2,5 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, der pH mit verdünnter Natronlauge auf 9 eingestellt. Das abgeschiedene Produkt wird durch Anreiben zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 4,7 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 165 °C Zersetzung.

40

**4-[1-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxyessigsäure (29)**

6,7 g 4-[1-(4-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester werden in 20 ml Methanol gelöst und 16,7 g 10 %-ige Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt und dann das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N HCl auf pH 2 angesäuert und dann der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 5,5 g der Titelverbindung mit Schmp. 177 - 179 °C.

**4-[1-(4-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]phenoxyessigsäureethylester (30)**

Ein Gemisch aus 10 g 4,4'-Isopropylidendiphenol, 10,7 ml Bromessigsäureethylester, 15,2 g Kaliumcarbonat und 1 Spatelspitze 18-Krone-6 in 180 ml Aceton wird in 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird vom Feststoff abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit 100 ml Diisopropylether versetzt. Es wird abgesaugt, mit wenig Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 15,5 g der Titelverbindung mit Schmp. 69 - 71 °C.

**Beispiel 10:**

ENDPRODUKT:

**2,2-Bis-[4-(4-guanidinyl-benzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan-dihydroacetat (31)**

(vgl. Fig. 10)

0,63 g 2,2-Bis-[4-(4-aminobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan in 10 ml abs. DMF werden nacheinander unter Rühren mit 0,88 g 1,3-Bis(benzyloxycarbonyl)-2-methylisothioharnstoff, 0,68 g Quecksilber(II)chlorid und 0,69 g Triethylamin versetzt. Das Gemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wird mit Ethylacetat verdünnt, vom entstandenen Niederschlag abgesaugt und das Filtrat einmal mit 5 %iger Sodalösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das Öl wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 95:5 chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt und der Rückstand (0,9 g) in einem Gemisch aus 60 ml Tetrahydrofuran, 3 ml Methanol und 1 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 0,3 g Palladiumkohle (10 %) wird in einer Umlaufapparatur hydriert bis kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Es wird vom Katalysator abgesaugt und zur Trockene eingedampft. Das verbleibende zähe Öl wird mit THF verrührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit THF und Diethylether gewaschen und in Vakuum bei 80° C getrocknet. Man erhält 0,35 g der Titelverbindung mit Schmp. 135° (Zersetzung).



**AUSGANGSVERBINDUNGEN:****2,2-Bis-[4-(4-aminobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan (32)**

5

1,8 g 2,2-Bis-[4-(4-nitrobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan werden in 300 ml THF gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Palladiumkohle (10 %) in einer Umlaufapparatur hydriert bis kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist (DC). Nach Absaugen des Katalysators wird das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 95:5 chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1,05 g der Titelverbindung in Form eines erstarrten Schaumes.

10

15

**2,2-Bis-[4-(4-nitrobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan (33)**

2 g 4-[1-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-phenoxyessigsäure in 100 ml Toluol werden mit 1,5 ml Thionylchlorid versetzt und das Gemisch 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und noch zweimal mit Toluol nachdestilliert. Das so erhaltene Disäurechlorid wird in 40 ml abs. Dioxan gelöst, 2,2 g 4-Nitrobenzylamin-hydrochlorid zugegeben und dann 3,5 ml Triethylamin zutropft. Das Gemisch wird 2 h bei 50 °C gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der nach Zugabe von Wasser entstandene Niederschlag wird abgesaugt, im Vakuum getrocknet und zur weiteren Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeeengt und getrocknet. Man erhält 1,25 g der Titelverbindung als erstarrten Schaum.

20

25

**Beispiel 11:**

30

**ENDPRODUKT:****2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid (34)**

(vgl. Fig. 11)

35

0,77 g 2,2-Bis-[4-[10-(tert.butoxycarbonylamino)-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy]phenyl]propan werden in 10 ml abs. Dioxan gelöst und mit 2 ml einer ca. 4,8 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Es wird über Nacht gerührt, dann der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Dioxan und dann mit Diethylther gewaschen und bei 80° C im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,58 g der Titelverbindung mit Schmp. 173° C (Zersetzung).

40

## AUSGANGSVERBINDUNGEN:

**2,2-Bis-[4-(10-(tert.but yrcarbonylamino)-3,6-diaza-2,5-dioxod cyloxy]ph nyl)propan (35)**

- 5 0,67 g 2,2-Bis-(4-chlorcarbonylmethoxyphenyl)propan (hergestellt analog Beispiel 33) in 5 ml abs. Dioxan werden unter Rühren zu einer Lösung von 0,85 g N-[4-(tert.Butoxycarbonylamino)butyl]glycinamid und 0,42 Triethylamin in 10 ml abs. Dioxan zugetropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, in Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 95:5 chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeengt und der Rückstand mit Diethylether/2-Propanol kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und in Vakuum getrocknet. Man erhält 0,77 g der Titelverbindung mit Schmp. 59° C (Zersetzung).

15

**Beispiel 12:**

## ENDPRODUKT:

- 20 **2,2-Bis-[4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyle)-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl]propan-dihydrochlorid (36)** (vgl. Fig. 12)

- 0,14 g 2,2-Bis-[4-[4-(4-tert.butoxycarbonylaminomethylbenzylcarbamoyle)-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl]propan werden in 2 ml abs. Dioxan gelöst und mit 2 ml einer ca. 20%igen Chlorwasserstoff-Lösung im Dioxan versetzt. Es wird über Nacht gerührt, abgesaugt, zweimal mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,08 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 250° C (Zersetzung).

- 30 AUSGANGSVERBINDUNGEN:

**2,2-Bis-[4-[4-(4-tert.butoxycarbonylaminomethylbenzylcarbamoyle)-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl]propan (37)**

- 35 0,2 g 2,2-Bis-[4-(1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid und 0,66 ml Diisopropylethylamin werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und dann mit 0,4 ml einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur werden 0,18 g 4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)benzylamin zugegeben und weitere 30 min. gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 95:5 als Laufmittel chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint und im

40

Vakuum zur Trocknung eingedampft. Man erhält 0,17 g der Titelverbindung als erstarrter Schaum.

**2,2-Bis-[4-(1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid (38)**

5

8,3 g 2,2-Bis-[4-(4-tert.butoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid werden in 50 ml abs. Dioxan gelöst und unter Rühren mit 9,5 ml einer ca. 20%igen Chlorwasserstoffsäurelösung in Dioxan versetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, mit Toluol verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 5,7 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 200° C (Zersetzung).

10

**2,2-Bis-[4-(4-tert.butoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan (39)**

15

5 g Bisphenol A-bis(chloroformat) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung 7,3 ml Diisopropylethylamin und 6,6 g 1-tert.Butoxycarbonylpiperazin zugegeben. Die Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann dreimal mit eiskalter 0,5 N Salzsäurelösung und zweimal mit 1 N Natronlauge extrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Feststoff im Vakuum getrocknet.

Man erhält 8,4 g der Titelverbindung mit Schmp. 171–172 °C.

20

G. gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen als Inhibitoren der humanen Tryptase wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Humane Tryptase ist eine Serinprotease, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt vier eng verwandte Enzyme ( $\alpha$ , I, II/ $\beta$ , III; 90 bis 98 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J. Clin. Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J. Clin. Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 87 (1990) 3811-3815). Mit Ausnahme der  $\alpha$ -Tryptase (Schwartz et al., J. Clin. Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J. Clin. Invest. 97 (1996) 988-995) werden die Enzyme intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert. Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteasen, wie zum Beispiel Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G. H. Caughey, „Mast cell proteases in immunology and biology“. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanem Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert sein muß, um proteolytisch aktiv zu sein. Tryptase wird zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin und Proteoglycanen, freigesetzt, wenn humane Mastzellen aktiviert werden. Man vermutet deshalb, daß Tryptase bei einer Reihe von Erkrankungen, insbesondere bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt, zum einen aufgrund der Bedeutung der Mastzellen bei solchen Erkrankungen und zum anderen, da bei einer Reihe derartiger Erkrankungen ein erhöhter Tryptase-Gehalt festgestellt wurde. So wird Tryptase u. a. mit folgenden Krankheiten in Zusammenhang gebracht: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergen induzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (z. B. Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, COPD); interstitielle Lungenerkrankungen; Erkrankungen, die auf allergischen Reaktionen der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (z. B. Nasennebenhöhlen, Augenbindehäute) beruhen, wie beispielsweise allergische Konjunktivitis und allergische Rhinitis; Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis); Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose; desweiteren Periodontitis, Anaphylaxis, interstitielle Cystitis, Dermatitis, Psoriasis, Sklerodermie/systemische Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Inflammatory Bowel Disease) und andere. Tryptase scheint insbesondere direkt mit der Pathogenese von Asthma in Zusammenhang zu stehen (Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16 (1997), 621-628; R. Tanaka, „The role of tryptase in allergic inflammation“ in: Protease Inhibitors, IBC Library Series, 1979, Kapitel 3.3.1-3.3.23).

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

- 5 Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheit, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

10 Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

15 Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

20 Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

30 Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

35 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe bei systemischer Therapie. (p. o. oder i. v.) liegt zwischen 0,1 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

Biol ogische Untersuchung en

- Die dokumentierten pathophysiologischen Effekte der Mastzell-Tryptase werden dir kt durch die enzymatische Aktivität der Protease bewirkt. Dementsprechend werden sie durch Inhibitoren, die die enzymatische Aktivität der Tryptase hemmen, reduziert bzw. blockiert. Ein geeignetes Maß für die Affinität eines reversiblen Inhibitors zur Zielprotease ist die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante  $K_i$  des Enzym-Inhibitor-Komplexes. Dieser  $K_i$ -Wert kann über den Einfluß des Inhibitors auf die Tryptase-induzierte Spaltung eines chromogenen Peptid-p-Nitroanilid-Substrates oder eines fluorogenen Peptid-Aminomethylcumarin-Substrates bestimmt werden.

Methodik

- Die Dissoziationskonstanten für die Tryptase-Inhibitor-Komplexe werden unter Gleichgewichtsbedingungen entsprechend den allgemeinen Vorschlägen von Bieth (Bieth JG, Pathophysiological Interpretation of kinetic constants of protease inhibitors, Bull. Europ. Physiopath. Resp. 16:183-195, 1980) und den Methoden von Sommerhoff et al. (Sommerhoff CP et al., A Kazal-type inhibitor of human mast cell tryptase: Isolation from the medical leech *Hirudo medicinalis*, characterization, and sequence analysis, Biol. Chem. Hoppe-Seyler 375: 685-694, 1994) bestimmt.

- Menschliche Tryptase wird aus Lungengewebe rein dargestellt; die mittels Titration bestimmte spezifische Aktivität der isolierten Protease beträgt üblicherweise 85 % des theoretischen Wertes. Konstante Mengen der Tryptase werden in Gegenwart von 50 µg/ml Heparin zur Stabilisierung der Protease mit aufsteigenden Mengen der Inhibitoren inkubiert. Nach Gleichgewichtseinstellung zwischen den Reaktionspartnern wird die verbleibende Enzymaktivität nach Zugabe des Peptid-p-Nitroanilid-Substrates Tos-Gly-Pro-Arg-pNA bestimmt, dessen Spaltung über 3 min bei 405 nm verfolgt wird. Alternativ kann die enzymatische Restaktivität auch mit fluorogenen Substraten bestimmt werden. Die apparenten Dissoziationskonstanten  $K_{iapp}$  (d.h. in der Gegenwart von Substrat) werden anschließend durch Anpassung der Enzymgeschwindigkeiten an die allgemeine Gleichung für reversible Inhibitoren (Morrison JF, Kinetics of the reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, Biochim. Biophys. Acta 185, 269-286, 1969) mittels nicht linearer Regression ermittelt:

$$V_i/V_0 = 1 - \{E_t + I_t + K_{iapp} - [(E_t + I_t + K_{iapp})^2 - 4E_t I_t]^{1/2}\} / 2E_t$$

Dabei sind  $V_i$  und  $V_0$  die Geschwindigkeiten in der Gegenwart bzw. Abwesenheit des Inhibitors und  $E_t$  und  $I_t$  die Konzentrationen der Tryptase und des Inhibitors.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelte apparente Dissoziationskonstante  $K_{iapp}$  ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

5

**Tabelle A**

Hemmung der humanen Tryptase

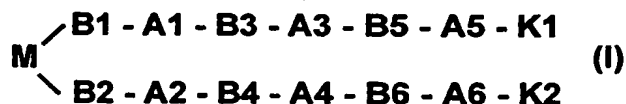
Verbindung	$K_{iapp}$ ( $\mu$ M)
1	3
11	0,03
15	3
17	22
21	0,1
23	0,8
31	0,2
34	2
36	0,028

10

58  
Patentanspruch

1. Bifunktionelle Inhibitoren von humaner Tryptase der Formel I

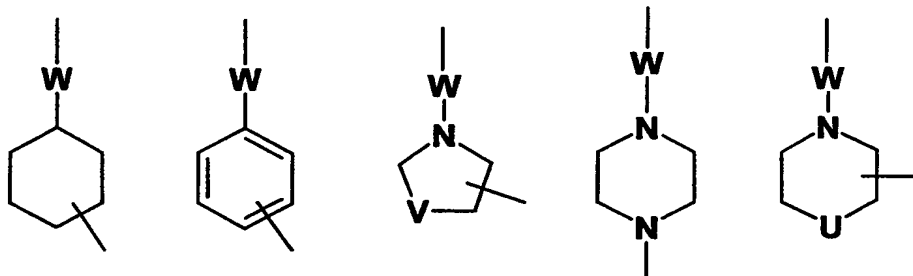
5



worin

- 10 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

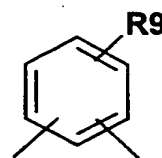
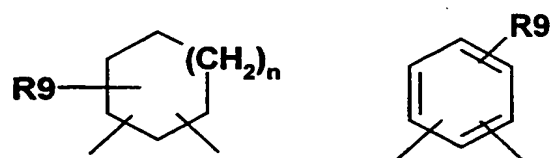
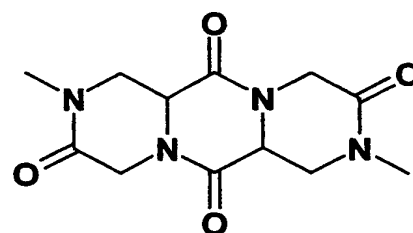
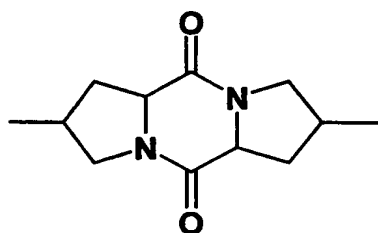
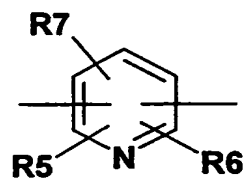
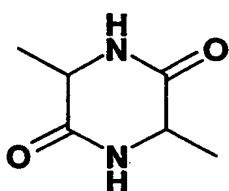
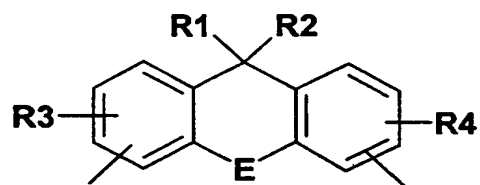
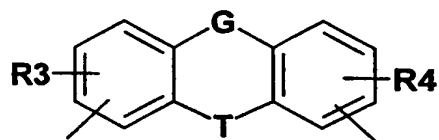
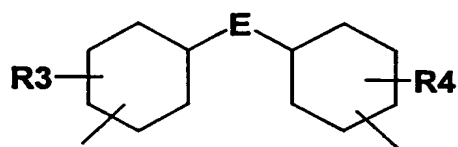
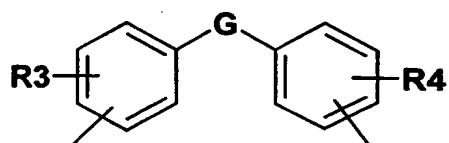
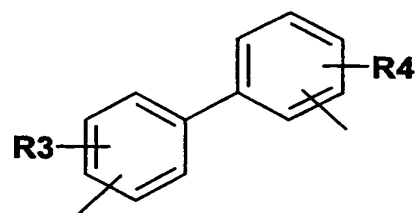
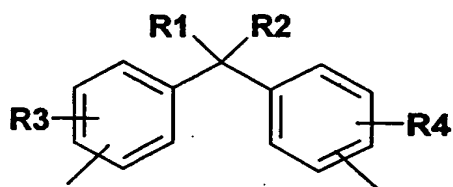
- A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

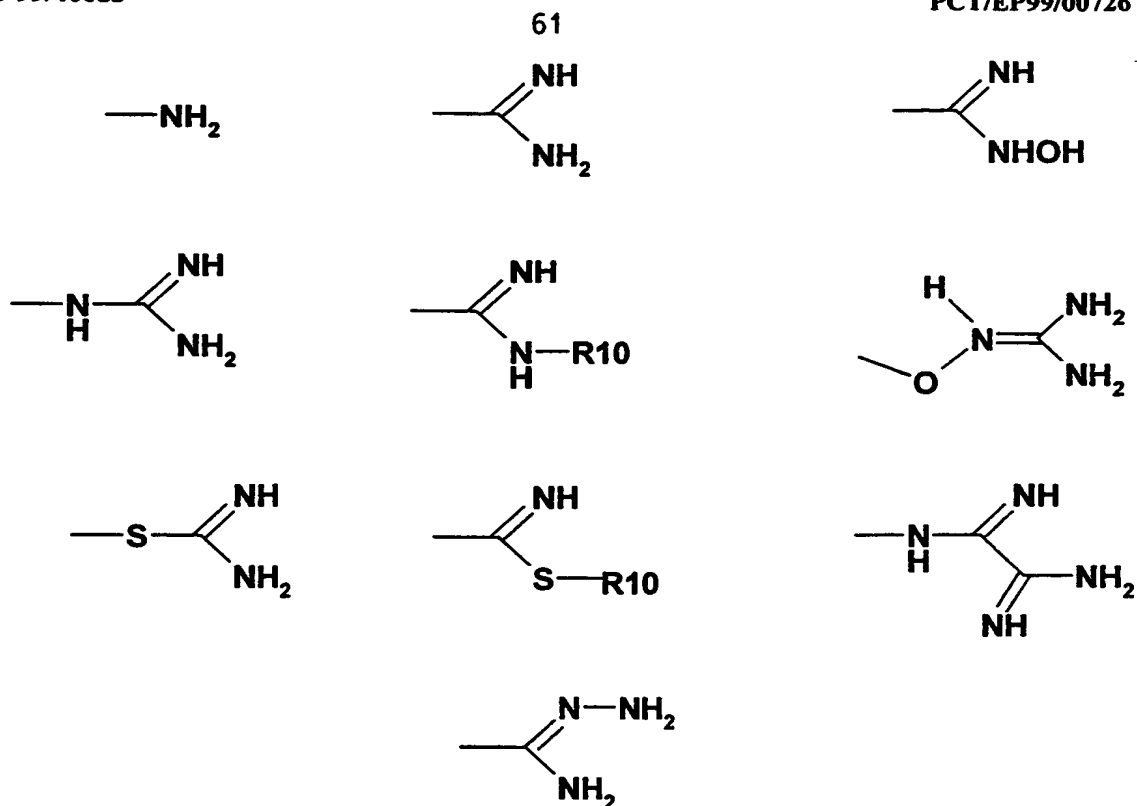
- 15 U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),  
V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen) bedeutet, und  
W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,  
A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,  
20 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen





wobei

- R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten
- 5 oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,
- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,
- E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,
- 10 G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,
- T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,
- R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy, N(R81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
- 15 R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,
- n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- 20 K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
- 25 m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein

10 kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

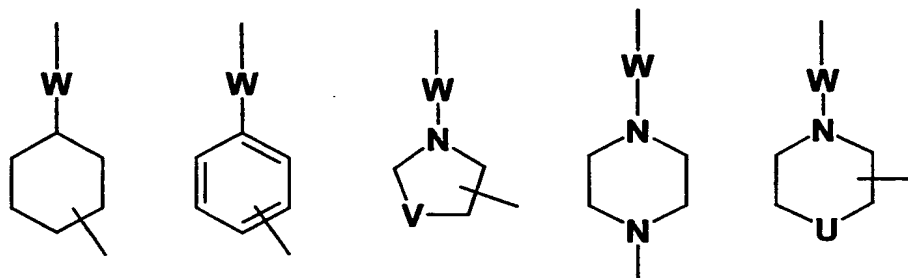
- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

2. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),

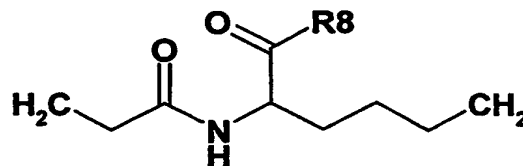
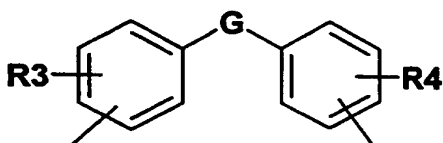
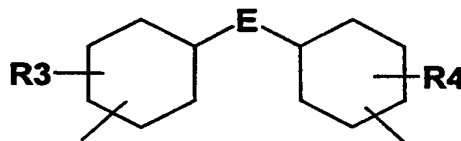
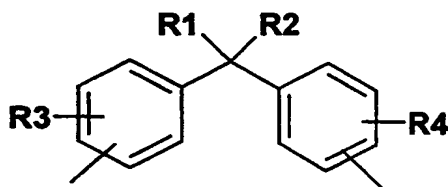
10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

15



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

20

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,

R8 1-4C-Alkoxy, N(81)R82, Piperidino oder Morpholin bedeutet,

R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

5 K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

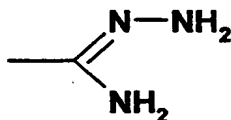
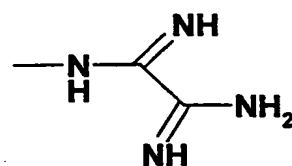
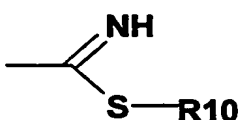
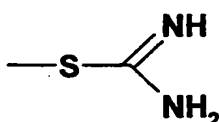
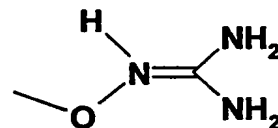
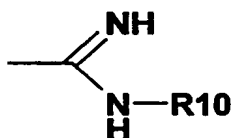
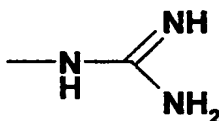
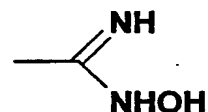
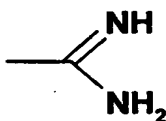
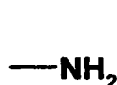
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkyl n bedeuten,

10 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alk-  
ylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



15 wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-  
cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cy-  
cloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkyl n bedeuten,

20

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkyl n, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Hetero-  
cycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus  
der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alk-

oxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und w herein auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

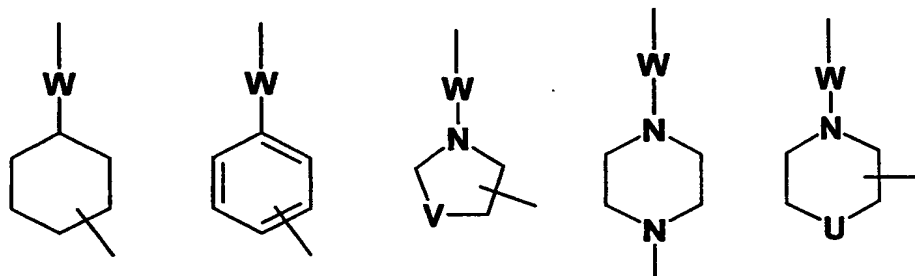
- 5 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.
- 10

3. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine

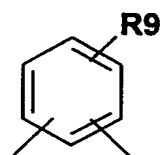
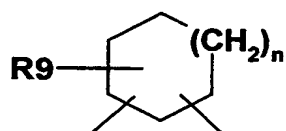
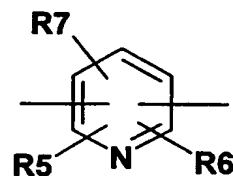
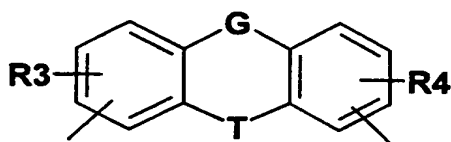
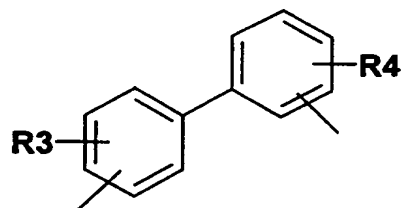
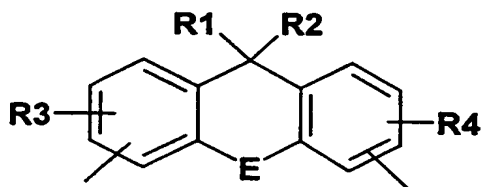
15 Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

- 20 U -O- (Sauerstoff) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen),  
 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen), und  
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,  
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,  
 25 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeutet n oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

5 E -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S-, -O- oder -S(O)<sub>2</sub>- bedeutet,

T -CH<sub>2</sub>-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

15 R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1, -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Y1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2, -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Y2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

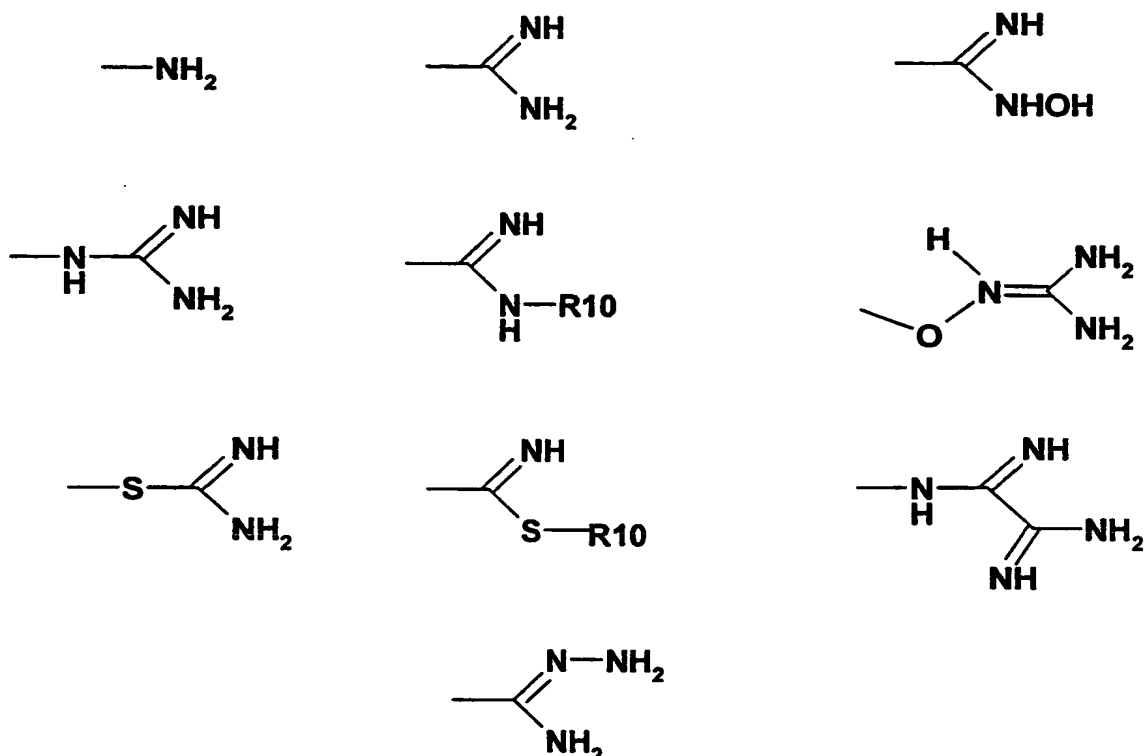
20 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkyl bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

25 p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

5 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

10 wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

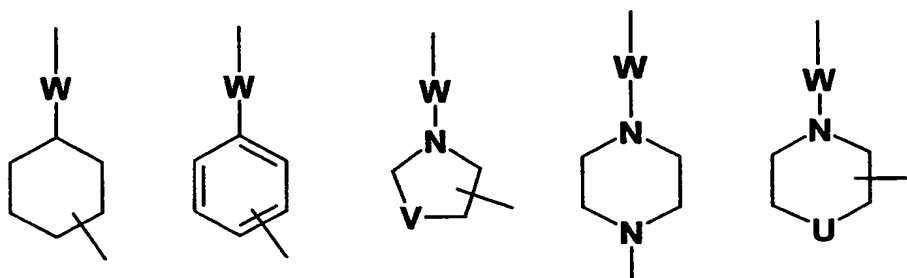
15 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindung n vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

20 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

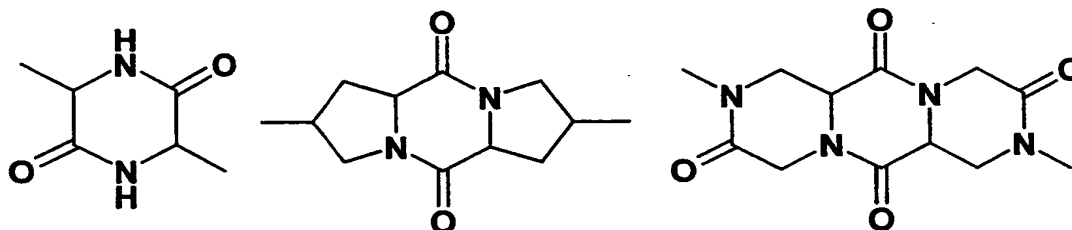


4. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin  
 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  (Sauerstoff),  $-S-$  (Schwefel),  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-NH-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  oder eine Bindung bedeuten,
- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$  oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

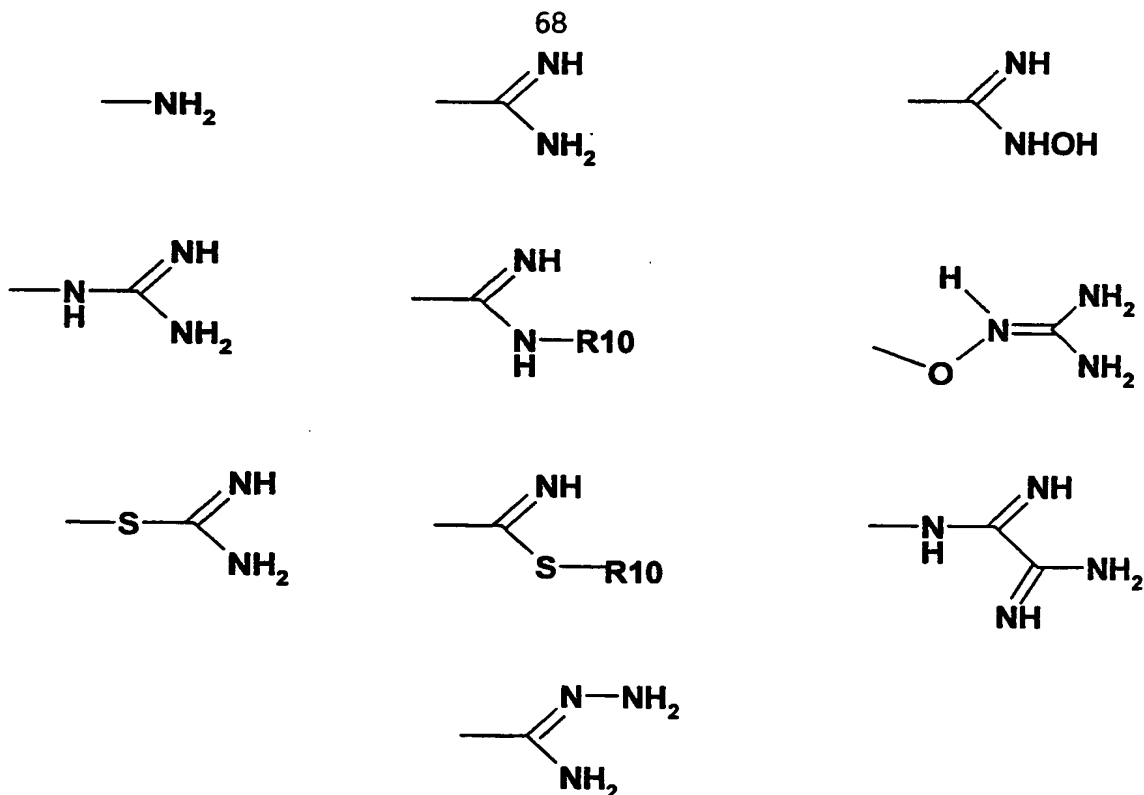
- U  $-O-$  (Sauerstoff) oder  $-CH_2-$  (Methylen),
- 10 V  $-O-$  (Sauerstoff),  $-S-$  (Schwefel) oder  $-CH_2-$  (Methylen), und
- W die Gruppe  $-C(O)-$  oder eine Bindung bedeutet,
- A5 und A6 gleich oder verschieden sind und  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  oder eine Bindung bedeuten,
- M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



15

- K1  $-B7-(C(O))_m-B9-X1$ ,  $-B7-(C(O))_m-B9-Y1$  oder  $-B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1$  bedeutet,
- K2  $-B8-(C(O))_p-B10-X2$ ,  $-B8-(C(O))_p-B10-Y2$  oder  $-B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2$  bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
- 20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
- m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

25



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

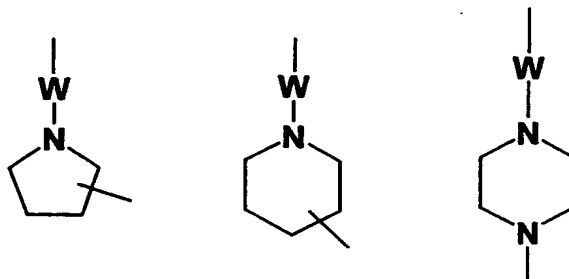
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

5. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O- (Sauerstoff) oder -NH-C(O)- bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-NH- bedeuten oder ausgewählt sind aus der Gruppe



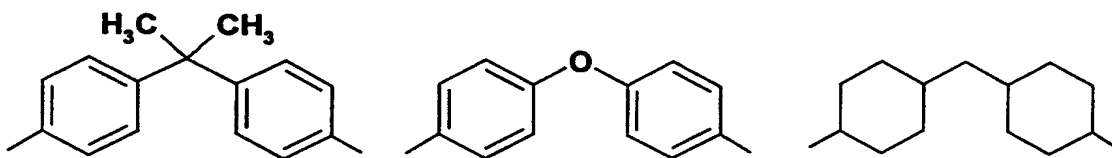
5

wobei W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

10



K1 -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-X1 oder -B7-(C(O))<sub>m</sub>-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-X2 oder -B8-(C(O))<sub>p</sub>-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

15 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH<sub>2</sub>- (Methylen) bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

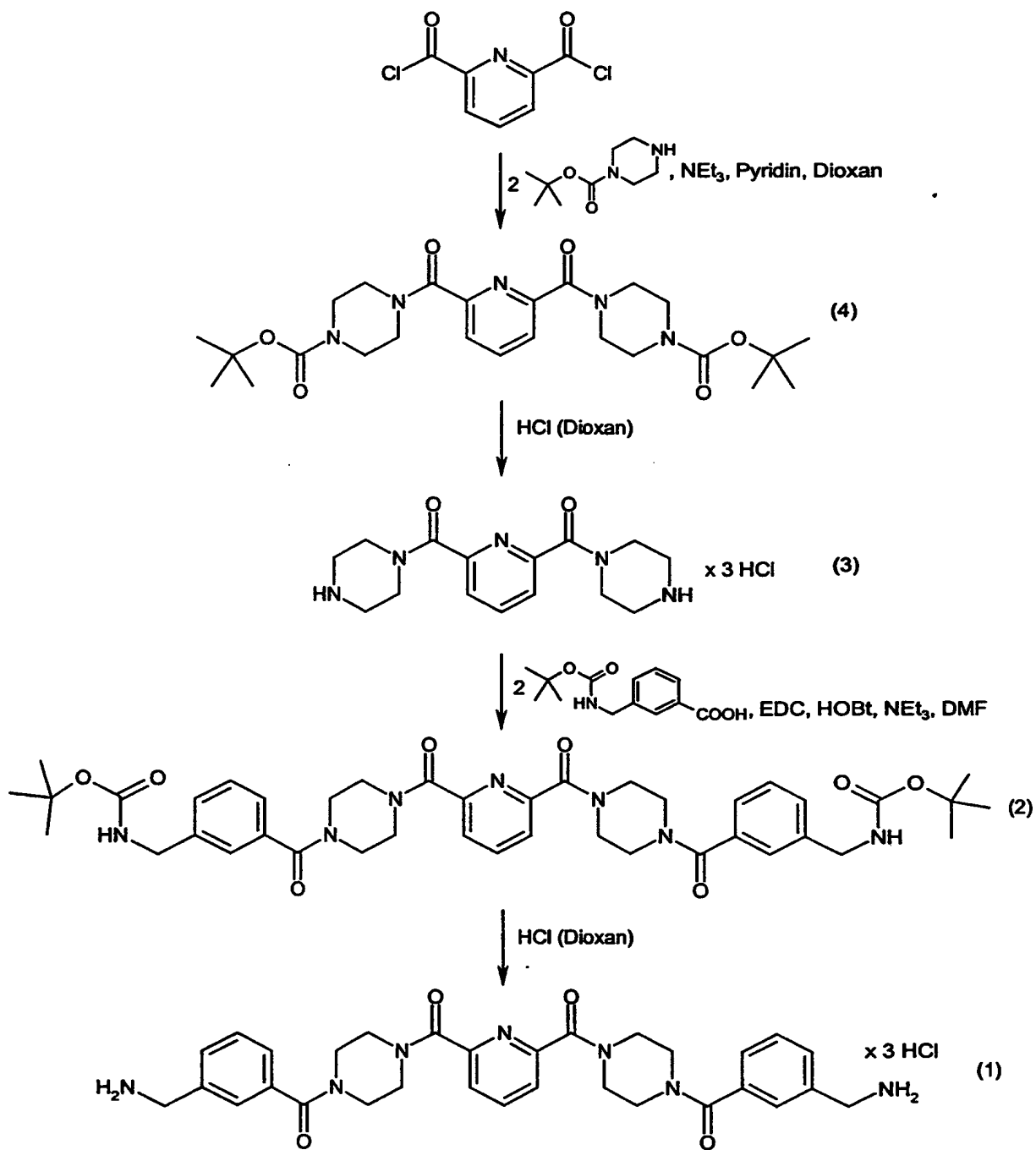
20 X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Amidino oder Guanidino bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen oder 1,4-Piperazinylen bedeuten,

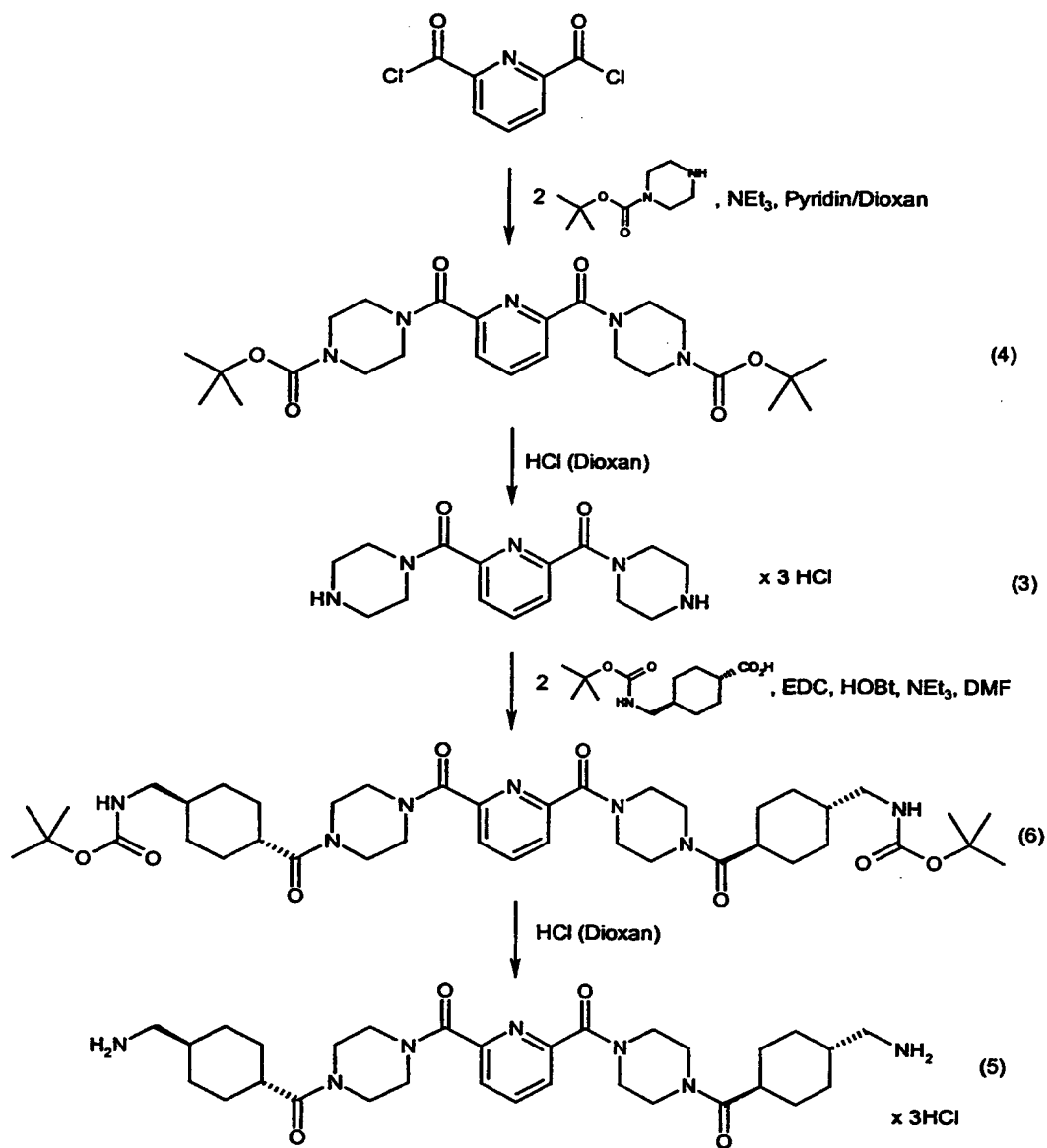
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

25 die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung in der Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatom oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

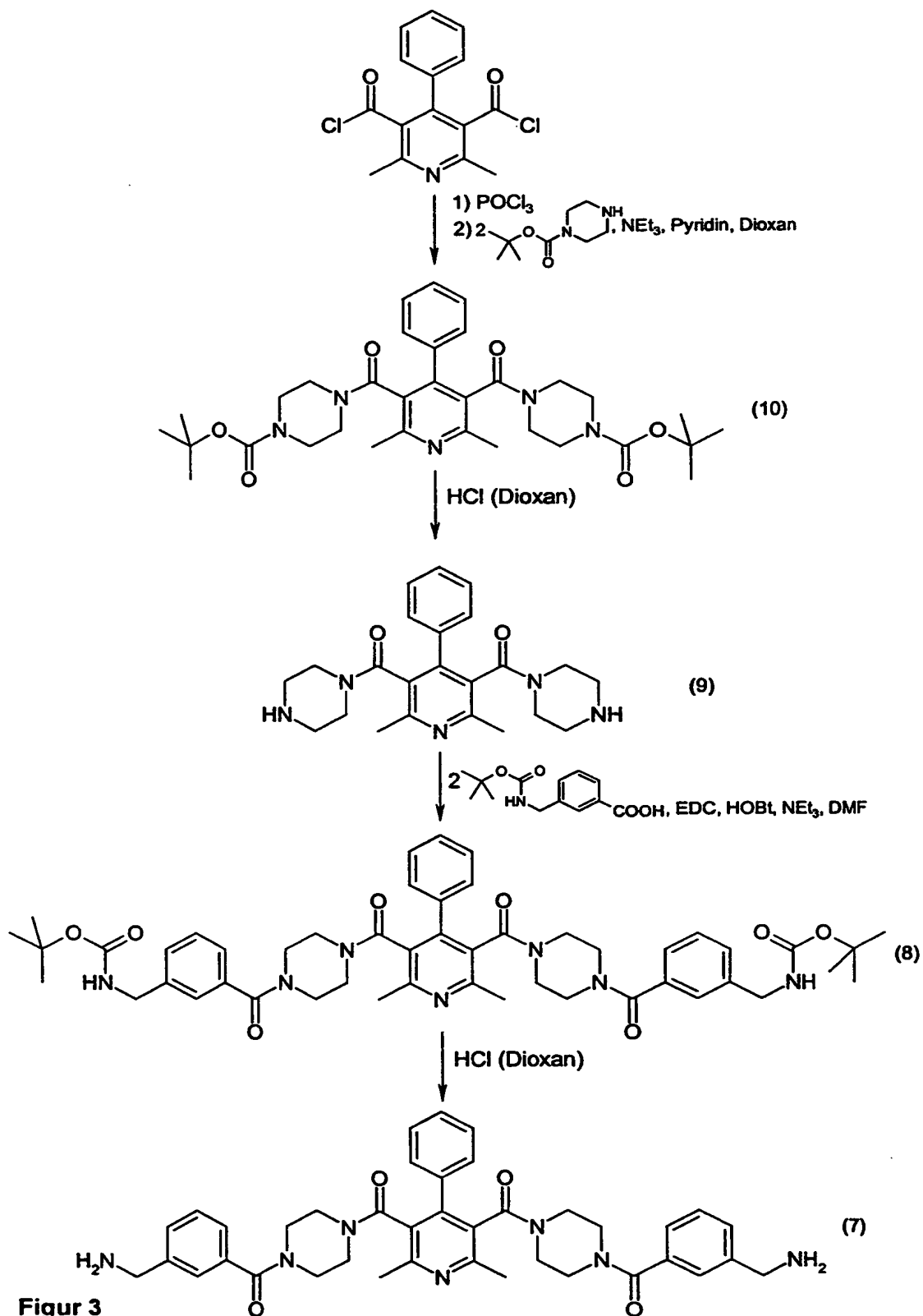
6. Inhibitoren nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung Bis{4-[4-(4-aminomethylcyclohexanoyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4,4'-diamino-diphenylether, Bis{4-[(3-aminomethyl)benzoylpiperazin-1-yl]carbonyl}-4,4'-diamino-diphenylether, Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoyl-amino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan, 2,2-Bis-[4-(4-guanidiny-benzylamino)-carbonylmethoxyphenyl]propan, 2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]propan oder 2,2-Bis-[4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinyl-carbonyloxy]phenyl]propan, sowie die Salze dieser Verbindungen.
7. Inhibitoren nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexanoyl)-1-piperazid], 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] oder Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidid], sowie die Salze dieser Verbindungen.
8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (1)****Figur 1**

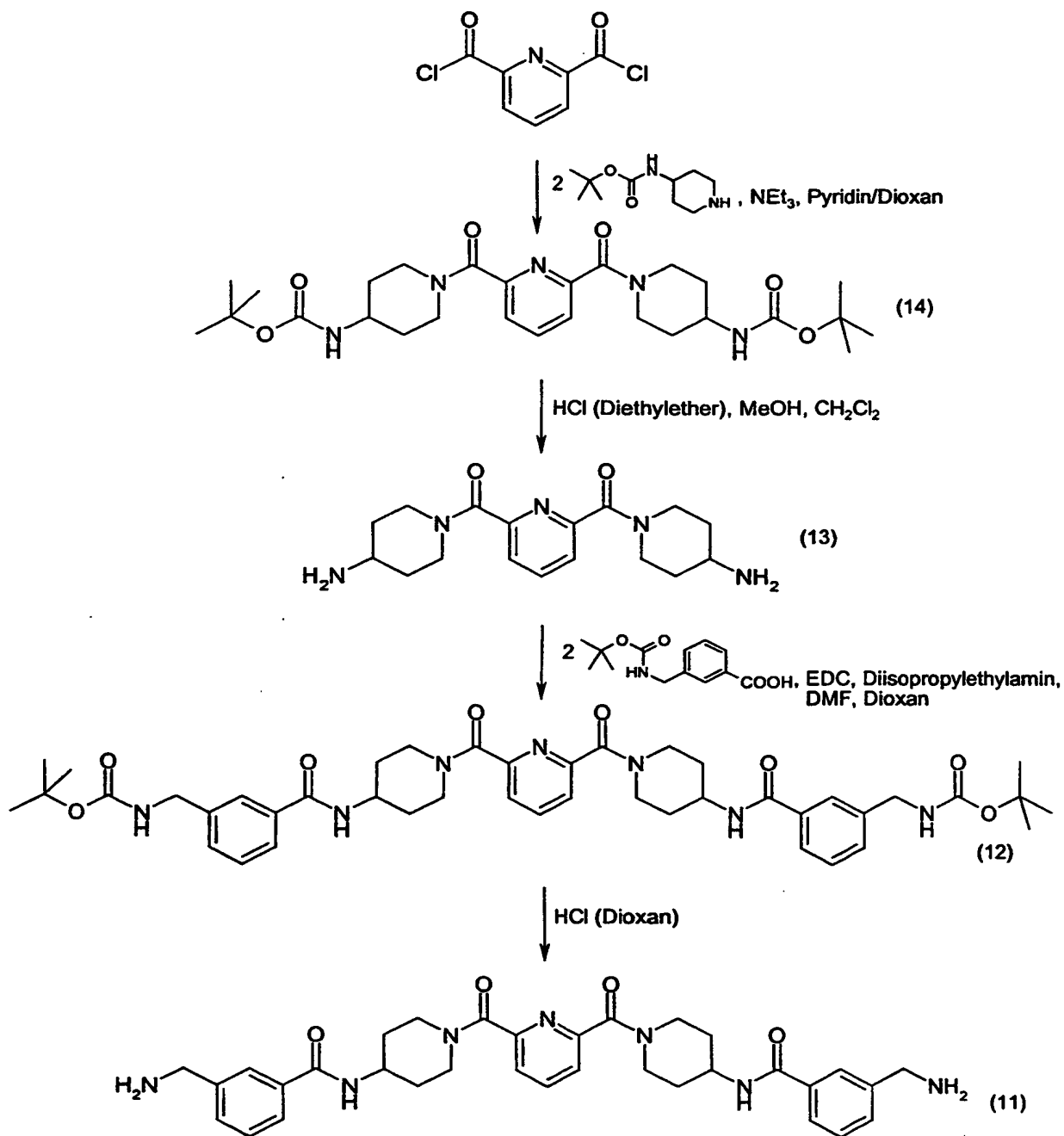
**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethyl-cyclohexylcarbonyl)-1-piperazid] (5)**



**Figur 2**

2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-pip.razid] (7)

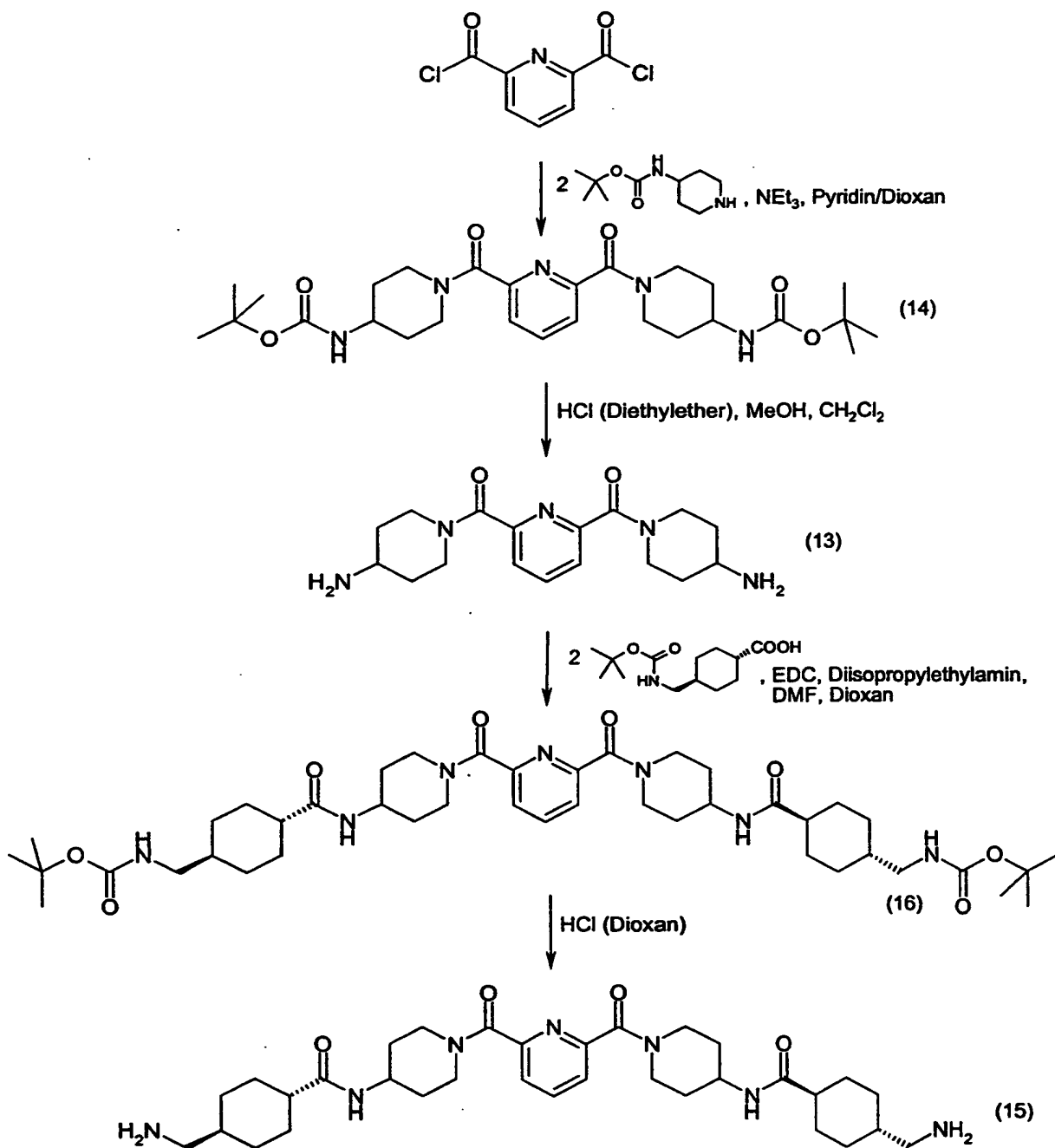
**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] (11)**



**Figur 4**

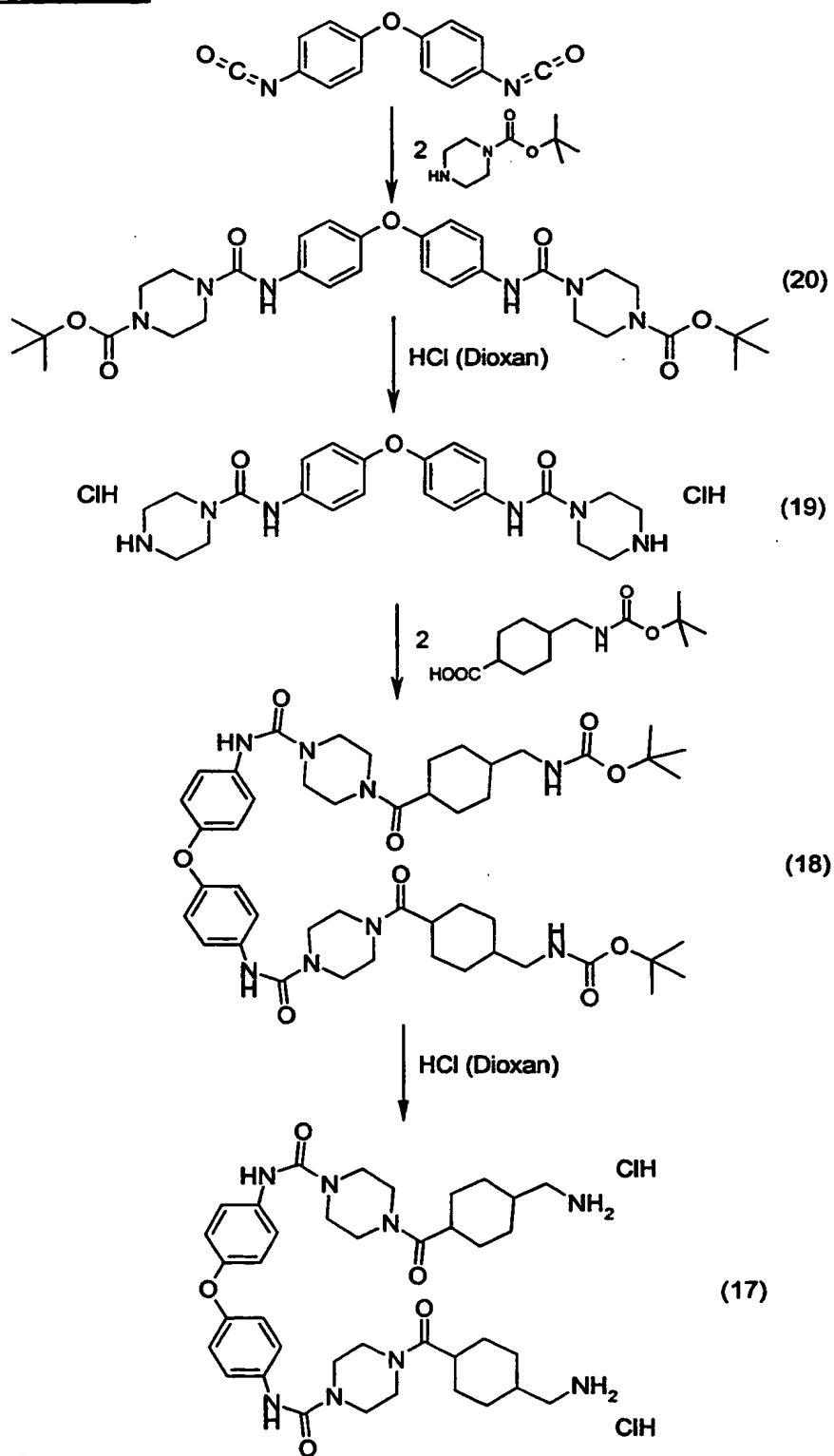


**Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-amin methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidid] (15)**



**Figur 5**

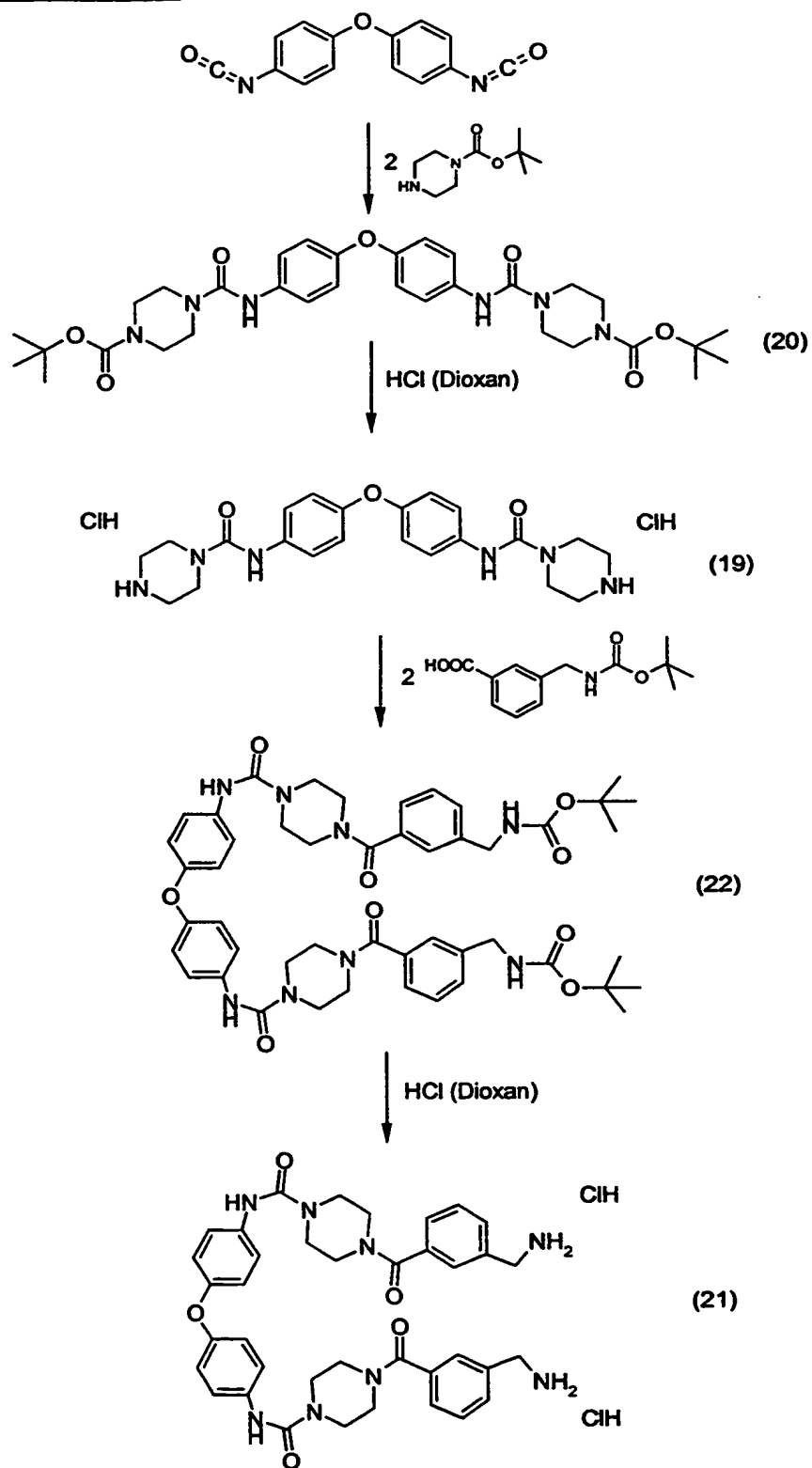
Bis(4-[4-(4-aminomethylcyclohexanoyl)piperazin-1-yl]carbonyl]4,4'-diaminodiphenyl ether Dihydrochlorid (17)



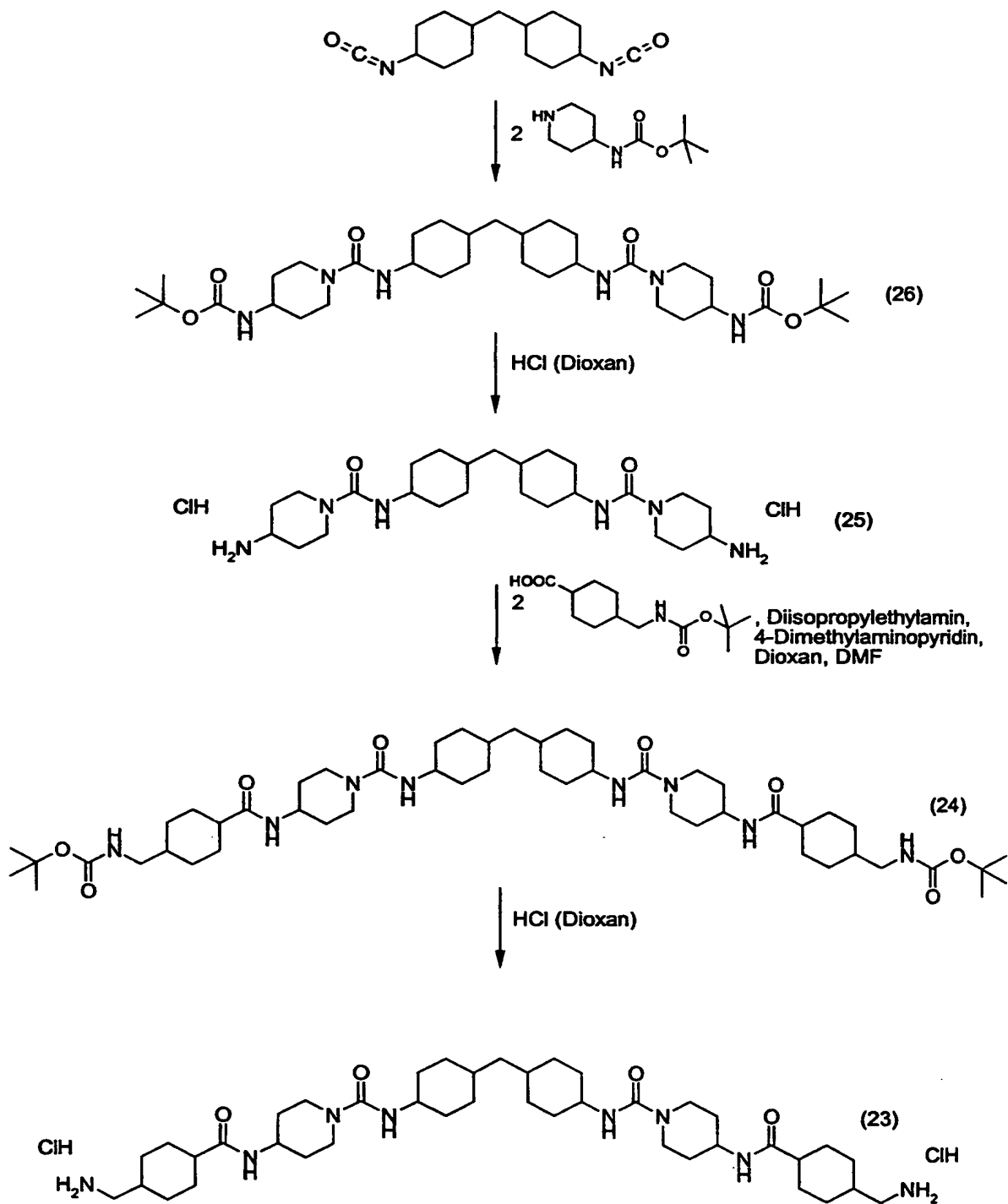
**Figur 6**

7/12

**Bis(4-[4-(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl)4,4'-diaminodiphenylether Dihydrochlorid (21)**

**Figur 7**

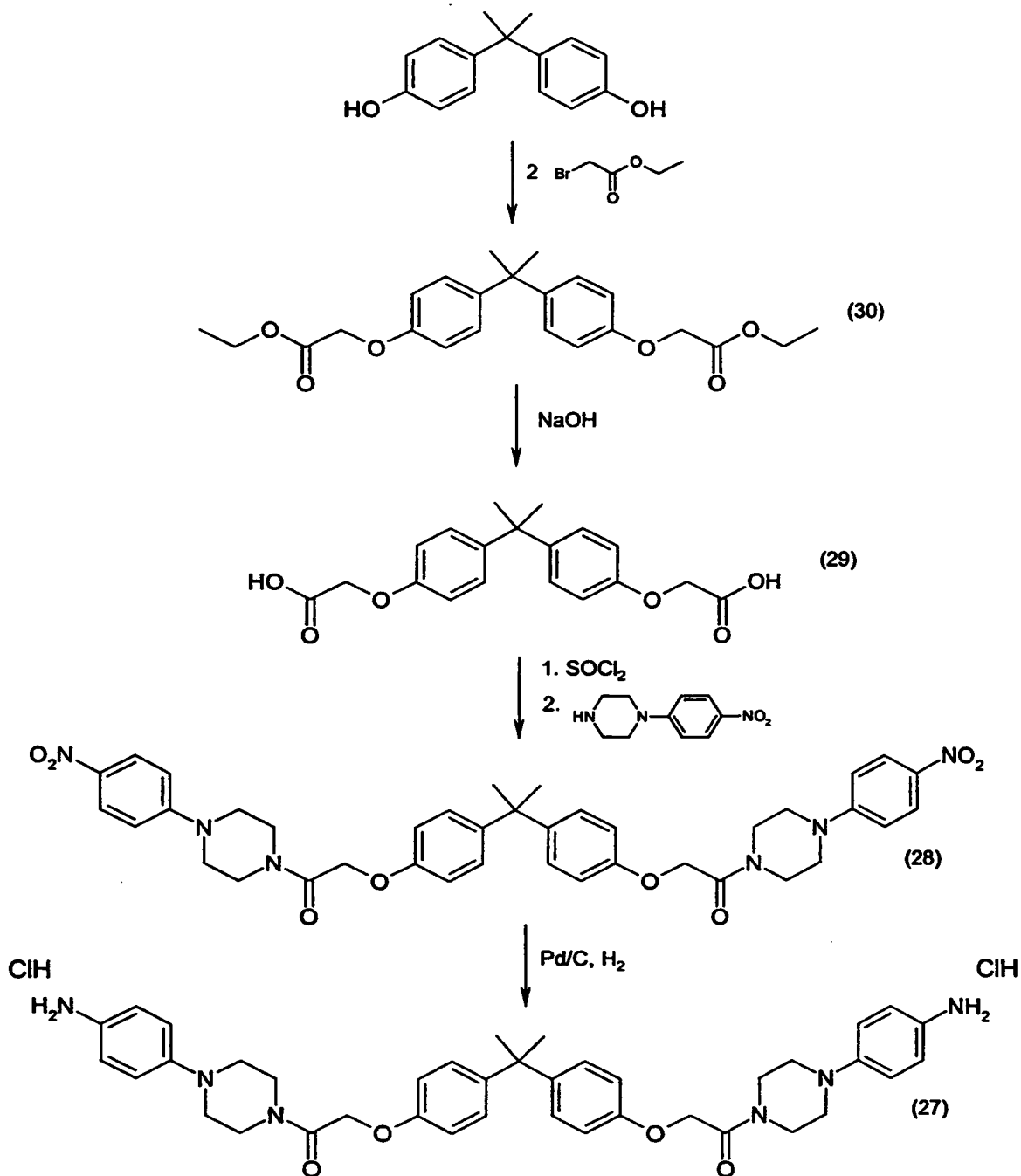
**Di[4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanovlamino]piperidin-1-yl-carbomoyl]-cyclohexylmethan Dihydrochlorid (23)**



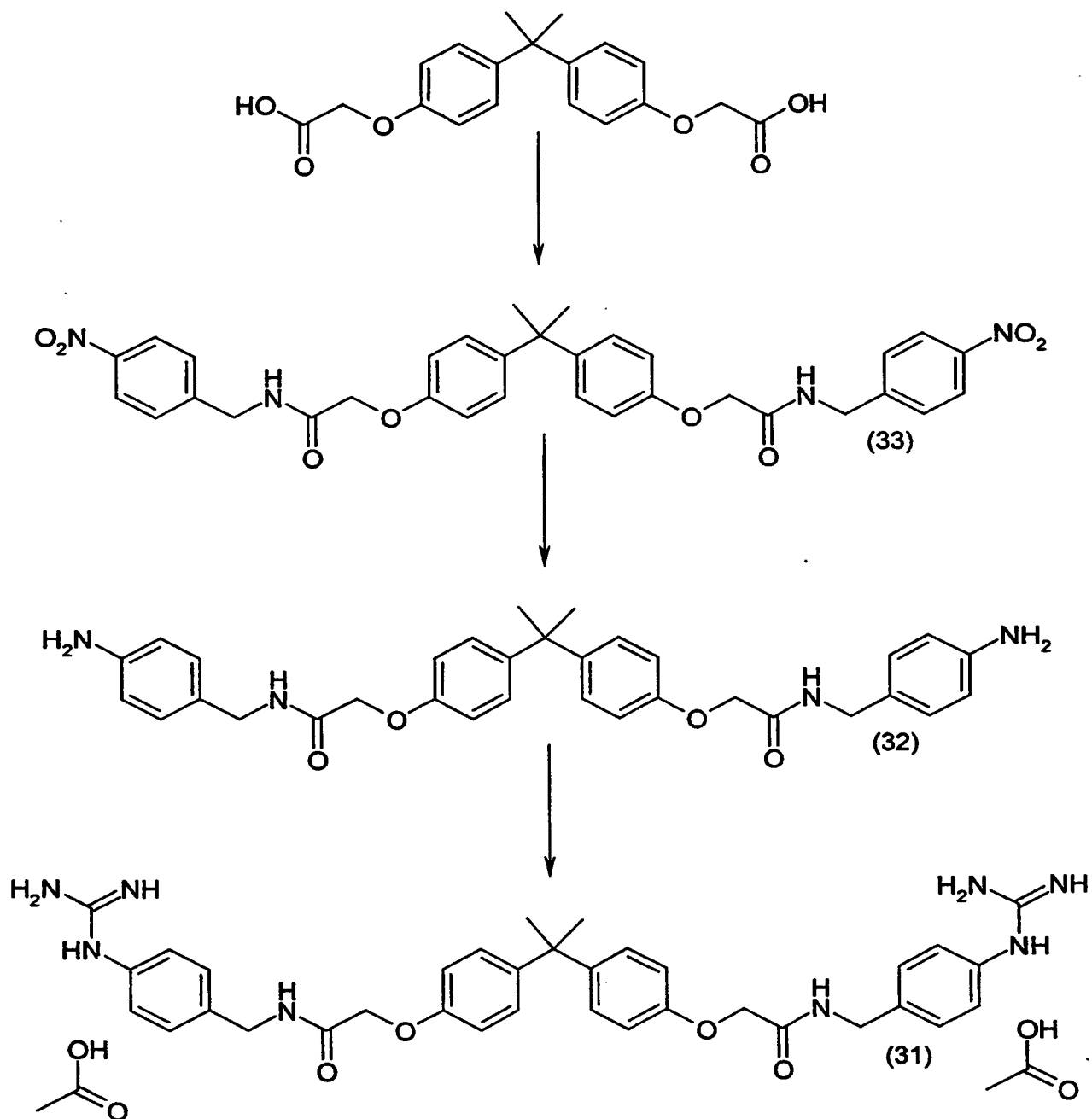
**Figur 8**

9/12

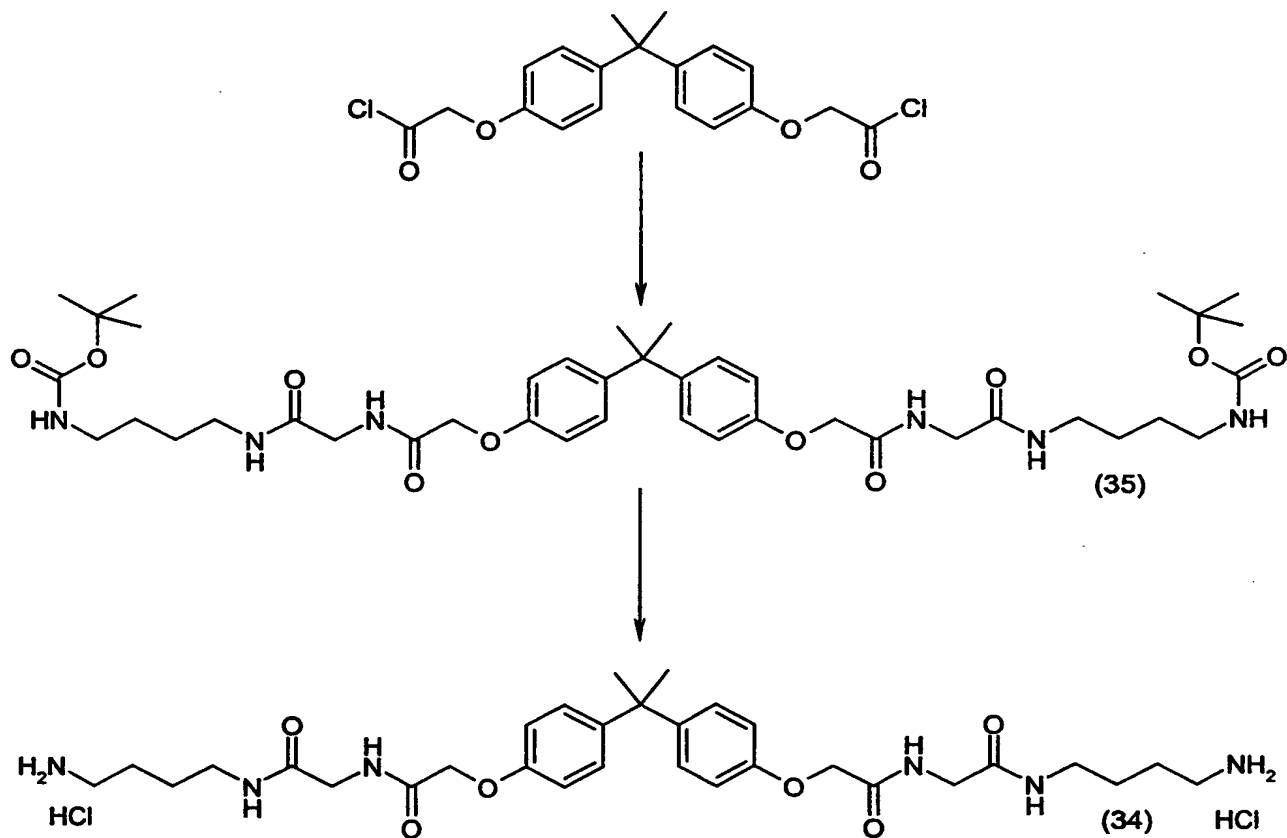
2,2-Bis(4-[4-(4-aminophenyl)-1-piperazinyl]carbonylmethoxy]phenyl)propane  
Dihydrochlorid (27)

**Figur 9**

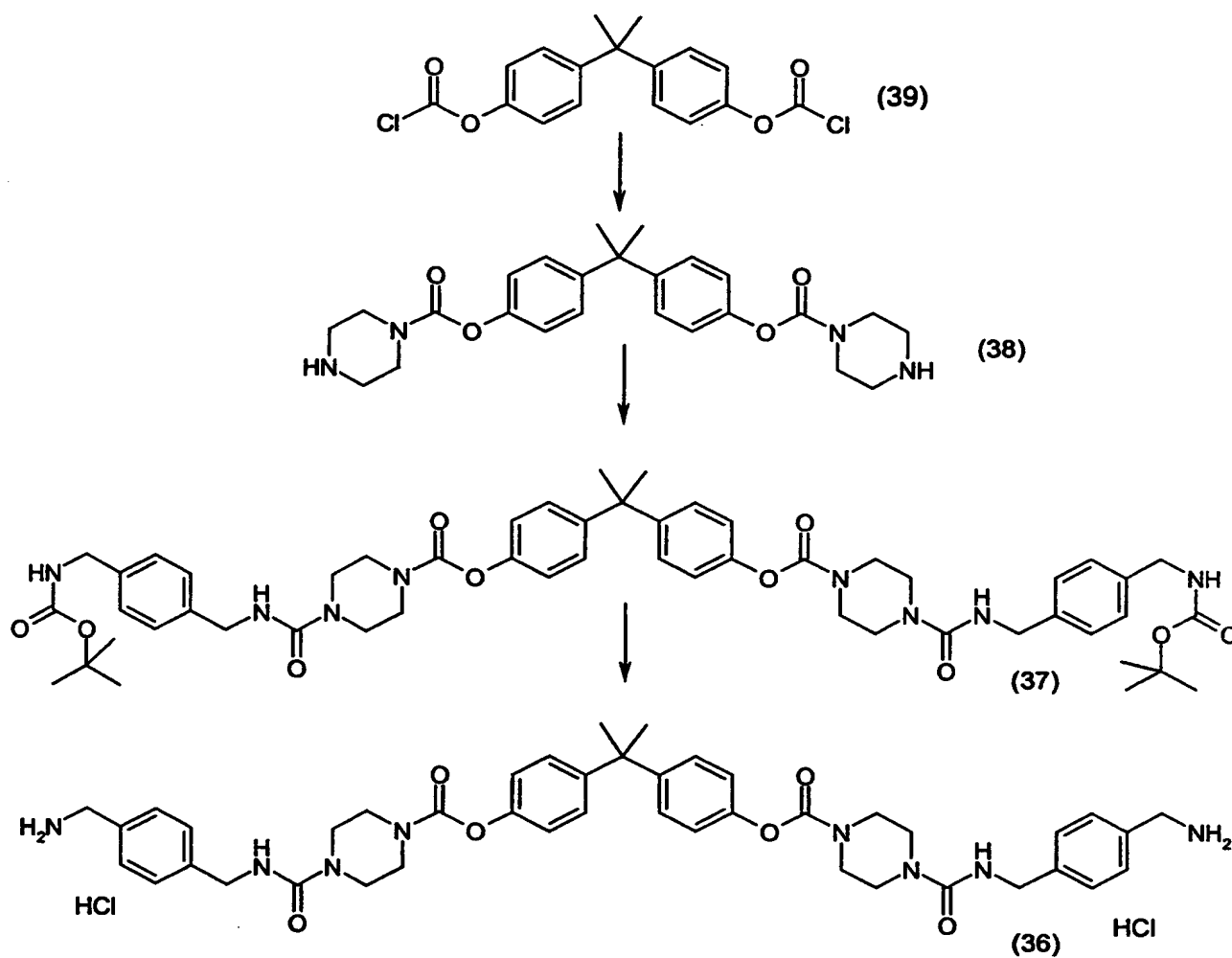
2,2-Bis-[4-(4-guanidyl-benzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan-dihydroacetat (31)



**Figur 10**

**2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyl xy)phenyl]propan-dihydrochlorid (34)****Figur 11**

12/12

2,2-Bis-[4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl]propan (36)**Figur 12**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00726

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/12 C07D295/192 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	RICE,K.D. ET AL.: "Inhibitors of Tryptase for the treatment of Mast Cell-Mediated Diseases" CURR.PHARM.DES., vol. 4, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 381-396, XP002108322 * see especially pages 386-390 * the whole document	1,2,5,8, 9
Y	WO 98 04537 A (WANG VIVIAN RUEYWEN ;RICE KEN DUANE (US); ARRIS PHARM CORP (US); D) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application * overlapping the chemical formula * the whole document --- -/-	1,2,5,8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 1999

Date of mailing of the international search report

24.09.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00726

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 09297 A (ARRIS PHARM CORP) 28 March 1996 (1996-03-28) cited in the application * overlapping the chemical formula * the whole document ---	1,2,5,8, 9
Y	WO 95 32945 A (ARRIS PHARM CORP) 7 December 1995 (1995-12-07) cited in the application the whole document ---	1,2,5,8, 9
Y	CAUGHEY G H ET AL: "BIS(5-AMIDINO-2-BENZIMIDAZOLYL)METHANE AND RELATED AMIDINES. ARE POTENT, REVERSIBLE INHIBITORS OF MAST CELL TRYPTASES" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 264, no. 2, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 676-682, XP002064911 the whole document ---	1,2,5,8, 9
Y	STÜRZEBECKER, J. ET AL.: "Inhibition of Human Mast Cell Tryptase by Benzamidine Derivatives" BIOL.CHEM.HOPPE-SEYLER, vol. 373, October 1992 (1992-10), pages 1025-10303, XP002108323 BERLIN the whole document ---	1,2,5,8, 9
A	GOODSON, J.A. ET AL.: "The Chemotherapy of Amoebiasis. III. Variants of Bis(diamylamino)decane" BR.J.PHARMACOL., vol. 3, 1948, pages 62-71, XP002108875 LONDON the whole document -----	1,2,5,8, 9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/00726

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 2, 5, 8 and 9  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
See supplemental sheet
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1, 2, 5, 8 and 9 partially

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**1. Claims Nos. 1, 2, 5, 8 and 9, in part**

Bifunctional classes of substances in which the central group M has the meaning cited in the first 3 on page 12 from line 19 onwards (biphenylene or bis-cyclohexyl derivatives and the analogs thereof)

**2. Claims Nos. 1, 3, 8 and 9, in part**

Bifunctional classes of substances in which the central group M comprises a tricyclic basic framework (see page 19 from line 15 onwards, both left classes of substances)

**3. Claims Nos. 1-4, 8 and 9, in part**

Bifunctional classes of substances in which the central group M has the meaning cited on page 32 from line 14 onwards (cyclic bisketo derivatives)

**4. Claims Nos. 1, 2, 8 and 9, in part**

Bifunctional classes of substances in which the central group M means an open-chain as indicated on the right on page 12 from line 19 onwards

**5. Claims Nos. 1, 3, 6-9, in part**

Bifunctional classes of substances in which the central group M has the meaning cited on page 24 from line 8 onwards (M = biphenyl, cycloalkyl, pyridyl)

An incomplete search was carried out for the above defined first invention with regard to the numerous structural parameters which are also a starting point for variables (c.f. the structural possibilities of A3, A4, K1, K2, X1 and X2, for instance). As a result of the very generally defined solid molecule part, a comprehensive structural search is also not possible for this part of the classes of substances to which claim is laid (see article 17 b), PCT Rule 33.3, Guidelines III, 2.3).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00726

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9804537	A	05-02-1998	AU	3967097 A	20-02-1998
			CZ	9900297 A	16-06-1999
			EP	0934293 A	11-08-1999
			FI	990171 A	23-03-1999
			LT	99019 A	26-07-1999
			LV	12291 A	20-06-1999
			NO	990433 A	25-03-1999
-----					
WO 9609297	A	28-03-1996	AU	694275 B	16-07-1998
			AU	3718095 A	09-04-1996
			CA	2200561 A	28-03-1996
			CN	1160398 A	24-09-1997
			CZ	9700870 A	12-11-1997
			EP	0782571 A	09-07-1997
			FI	971171 A	20-03-1997
			HR	950499 A	31-08-1997
			HU	77770 A	28-08-1998
			JP	10506390 T	23-06-1998
			LT	97065 A,B	25-08-1997
			LV	11865 A	20-10-1997
			LV	11865 B	20-01-1998
			NO	971305 A	06-05-1997
			NZ	294392 A	28-05-1999
			PL	319587 A	18-08-1997
			SI	9520101 A	31-12-1997
			SK	37997 A	02-12-1998
			ZA	9508028 A	18-04-1996
-----					
WO 9532945	A	07-12-1995	AU	2764495 A	21-12-1995
			EP	0763016 A	19-03-1997
			JP	10501238 T	03-02-1998
			US	5656660 A	12-08-1997
-----					

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00726

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D401/12 C07D295/192 A61K31/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Ansprüche Nr.
P,X	RICE,K.D. ET AL.: "Inhibitors of Tryptase for the treatment of Mast Cell-Mediated Diseases" CURR.PHARM.DES., Bd. 4, Nr. 5, Mai 1998 (1998-05), Seiten 381-396, XP002108322 * siehe insbesondere Seiten 386-390 * das ganze Dokument	1,2,5,8, 9
Y	WO 98 04537 A (WANG VIVIAN RUEYWEN ;RICE KEN DUANE (US); ARRIS PHARM CORP (US); D) 5. Februar 1998 (1998-02-05) in der Anmeldung erwähnt * Überlappung der chemischen Formeln * das ganze Dokument	1,2,5,8, 9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Juli 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24. 09. 99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00726

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 09297 A (ARRIS PHARM CORP) 28. März 1996 (1996-03-28) in der Anmeldung erwähnt * Überlappung der chemischen Formeln * das ganze Dokument ---	1,2,5,8, 9
Y	WO 95 32945 A (ARRIS PHARM CORP) 7. Dezember 1995 (1995-12-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,2,5,8, 9
Y	CAUGHEY G H ET AL: "BIS(5-AMIDINO-2-BENZIMIDAZOLYL)METHANE AND RELATED AMIDINES. ARE POTENT, REVERSIBLE INHIBITORS OF MAST CELL TRYPTASES" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Bd. 264, Nr. 2, 1. Januar 1993 (1993-01-01), Seiten 676-682, XP002064911 das ganze Dokument ---	1,2,5,8, 9
Y	STÜRZEBECKER, J. ET AL.: "Inhibition of Human Mast Cell Tryptase by Benzamidine Derivatives" BIOL.CHEM.HOPPE-SEYLER, Bd. 373, Oktober 1992 (1992-10), Seiten 1025-10303, XP002108323 BERLIN das ganze Dokument ---	1,2,5,8, 9
A	GOODSON, J.A. ET AL.: "The Chemotherapy of Amoebiasis. III. Variants of Bis(diamylamino)decane" BR.J.PHARMACOL., Bd. 3, 1948, Seiten 62-71, XP002108875 LONDON das ganze Dokument -----	1,2,5,8, 9



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 00726

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,2,5,8 und 9   
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich   
 Siehe Zusatzblatt
  
3. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

Siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:   
 1, 2, 5, 8 und 9 partiell

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 1 (1))(Juli 1998)

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## 1. Ansprüche: 1, 2, 5, 8 und 9 partiell

Bifunktionelle Stoffklassen, in denen die Zentral-Gruppe M die auf ersten 3 auf Seite 12, ab Zeile 19 aufgeführte Bedeutung aufweist ( Biphenylen bzw. Bis-cycloheyl-Derivate und ihre Analoga )

## 2. Ansprüche: 1, 3, 8 und 9, partiell

Bifunktionelle Stoffklassen, in denen die Zentral-Gruppe M ein trizyklisches Grundgerüst aufweist ( siehe Seite 19, ab Zeile 15, beide linke Stoffklassen )

## 3. Ansprüche: Ansprüche 1- 4, 8 und 9, partiell

Bifunktionelle Stoffklassen, in denen die Zentral-Gruppe M die auf Seite 32, ab Zeile 14 aufgeführte Bedeutung aufweist ( zyklische-Bisketo-Derivate )

## 4. Ansprüche: 1, 2, 8 und 9, partiell

Bifunktionelle Stoffklassen, in denen die Zentral-Gruppe M die auf Seite 12, ab Zeile 19, rechts aufgeführte offenkettige Bedeutung aufweist

## 5. Ansprüche: 1, 3, 6 - 9, partiell

Bifunktionelle Stoffklassen, in denen die Zentral-Gruppe M die auf Seite 24, ab Zeile 8 aufgeführte Bedeutung aufweist ( M = Biphenyl, Cycloalkyl, Pyridyl ).

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Eine unvollständige Recherche wurde im Hinblick auf die zahlreichen strukturellen Parameter, die selbst wieder Ausgangspunkt für Variablen darstellen ( vergl z.B. der strukturellen Möglichkeiten von A3,A4, K1,K2, X1 und X2 ) für die oben definierte erste Erfindung durchgeführt. Eine vollständige Struktur-Recherche ist auch für diesen Teil der beanspruchten Stoffklassen durch den sehr allgemein definierten festen Molekülteil nicht möglich ( siehe Artikel 17 b), Regel 33.3. PCT, Richtlinien III, 2.3 ).

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/00726

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9804537 A	05-02-1998	AU 3967097 A	20-02-1998
		CZ 9900297 A	16-06-1999
		EP 0934293 A	11-08-1999
		FI 990171 A	23-03-1999
		LT 99019 A	26-07-1999
		LV 12291 A	20-06-1999
		NO 990433 A	25-03-1999
WO 9609297 A	28-03-1996	AU 694275 B	16-07-1998
		AU 3718095 A	09-04-1996
		CA 2200561 A	28-03-1996
		CN 1160398 A	24-09-1997
		CZ 9700870 A	12-11-1997
		EP 0782571 A	09-07-1997
		FI 971171 A	20-03-1997
		HR 950499 A	31-08-1997
		HU 77770 A	28-08-1998
		JP 10506390 T	23-06-1998
		LT 97065 A, B	25-08-1997
		LV 11865 A	20-10-1997
		LV 11865 B	20-01-1998
		NO 971305 A	06-05-1997
		NZ 294392 A	28-05-1999
		PL 319587 A	18-08-1997
		SI 9520101 A	31-12-1997
		SK 37997 A	02-12-1998
		ZA 9508028 A	18-04-1996
WO 9532945 A	07-12-1995	AU 2764495 A	21-12-1995
		EP 0763016 A	19-03-1997
		JP 10501238 T	03-02-1998
		US 5656660 A	12-08-1997